

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

К. БЮЛЕР, Д. ПИРСОН

ОРГАНИЧЕСКИЕ СИНТЕЗЫ

SURVEY OF ORGANIC SYNTHESSES

CALVIN A. BUEHLER

University of Tennessee

DONALD E. PEARSON

Vanderbilt University

Wiley-Interscience
A Division of John Wiley and Sons, Inc.
New York · London · Sydney · Toronto
1970

ЧАСТЬ 2

Перевод с английского

канд. хим. наук

М. П. ТЕТЕРИНОЙ

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»

МОСКВА 1973

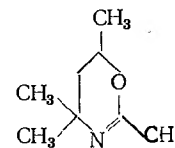
АЛЬДЕГИДЫ

Методы получения альдегидов более многочисленны и разнообразны, чем методы получения любого другого класса соединений, за исключением, возможно, только аминов и кетонов. Это объясняется четырьмя причинами. Во-первых, альдегиды обладают средней степенью окисления и могут быть получены как окислением, так и восстановлением. Во-вторых, работа с альдегидами может служить критерием степени изобретательности химика-синтетика, поскольку в молекуле имеется весьма реакционноспособная функциональная группа: например, жидкие альдегиды часто окисляются на воздухе или полимеризуются в присутствии следов кислоты. В-третьих, альдегиды представляют собой ценные промежуточные соединения. В-четвертых, поскольку число общих методов синтеза альдегидов невелико, целесообразно было разработать ряд хороших, но менее общих методов.

Первые двадцать разделов посвящены методам синтеза с помощью окисления. Для проведения этой реакции необходимы реагенты, которые не вызовут более глубокого окисления, чем до альдегида. В разд. А.1 обсуждаются пять возможных реагентов, а также активная двуокись марганца, а остальные реагенты рассмотрены в разд. А.5. Что касается методов восстановления, прежде всего следует упомянуть метод Брауна, в котором для восстановления хлорангидридов кислот (разд. Б.3) и нитрилов (разд. Б.4) используется триалкоксиалюмогидрид лития. Затем рассматриваются реакции Фриделя — Крафта (разд. В), в которых альдегидная группа может быть присоединена к ароматическому кольцу или введена в этиленовую группу. Обсуждается ряд методов гидролиза (разд. Г), которые весьма многочисленны, так как многие гетероциклические соединения могут гидролизиться с образованием альдегидов; этот метод стал важен после того, как было обнаружено, что 1,3-дитиациклогексаны (разд. Г.3) после алкилирования, а дигидрооксазины

Редакция литературы по химии

© Перевод на русский язык, «Мир», 1973.

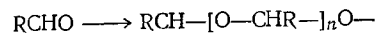


после алкилирования и восстановления образуют при гидролизе различные альдегиды. Описано несколько интересных перегруппировок (разд. Д), и при их совместном рассмотрении нетрудно представить себе другие перегруппировки, которые также могут приводить к образованию альдегидов. Хотя реакции конденсации (разд. Е) и методы, основанные на применении металлоорганических соединений (разд. Ж), являются хорошо известными классическими приемами, в последнее время эти методы были усовершенствованы в том смысле, что были найдены способы алкилирования альдегидов и их производных. Даже давно известная реакция Реймера — Тимана недавно снова явилась предметом изучения. Был выяснен механизм этой реакции, что в свою очередь позволило подобрать наиболее подходящие условия проведения реакции и увеличивать выход. Наконец, рассматриваются электролитические реакции (разд. З), приводящие к получению альдегидов сложной структуры, синтез которых другими методами представляет трудности.

Имеются три основных источника информации по синтезам альдегидов, среди которых наиболее полной является монография Губен-Вейля [1]. В данной главе обсуждение построено по другому принципу и значительно сокращено по сравнению с книгой Губен-Вейля. Заслуживают упоминания также работы [2—4].

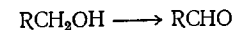
А. ОКИСЛЕНИЕ

Соединения более низкой степени окисления, чем альдегиды, такие, как углеводороды, первичные спирты, галогензамещенные соединения, амины, олефины, потенциально могут быть окислены до соответствующих альдегидов. Тем не менее, как упоминалось во введении, возникают трудности вследствие общей нестабильности альдегидов, особенно находящихся в жидком состоянии. Они способны к дальнейшему окислению под действием не только окислителей, но и кислорода воздуха. Более того, алифатические альдегиды плохо переносят хранение и полимеризуются, образуя молекулы типа паральдегида

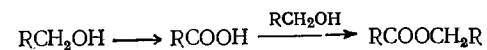


причем, возможно, эта реакция катализируется кислотой RCOOH , образующейся при окислении альдегида кислородом воздуха. Жидкие ароматические альдегиды также нестабильны по отношению к кислороду воздуха, но при их окислении обычно образуется соответствующая кислота, а не полимерный альдегид. Таким образом, высокий выход при синтезе альдегидов не так зависит от того, насколько удачно выбран реагент, как от способа выделения продукта. Способы решения этих вопросов описаны в следующих разделах, посвященных окислению. Однако необходимо помнить, что проблема нестабильности существует для всех синтезов альдегидов.

1. ИЗ ПЕРВИЧНЫХ СПИРТОВ



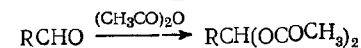
Выходы обычно бывают от посредственных до хороших вследствие уже упомянутой тенденции альдегидов окисляться до кислот. При проведении реакции в кислом растворе в результате более глубокого окисления часто образуется главным образом сложный эфир [5]



Существует четыре метода предотвращения более глубокого окисления:

1. Удаление альдегида по мере его образования (пример а). Альдегид — наиболее летучий из всех возможных компонентов: спирта, альдегида, кислоты и эфира. Если температуру реакционной смеси поддерживать выше температуры кипения альдегида, он будет отгоняться по мере образования. Метод, конечно, ограничивается альдегидами, кипящими при довольно низкой температуре (пример б является примером расширения температурного интервала). Вероятно, применение метода можно расширить, удаляя альдегид током инертного газа, например двуокисью углерода, при температуре ниже температуры кипения альдегида.

2. Быстрое превращение альдегида в стабильное производное. Если проводить, например, реакцию в уксусном ангидриде, образуется соответствующий диацетат, который оказывается несколько более устойчивым по отношению к окислению, чем альдегид



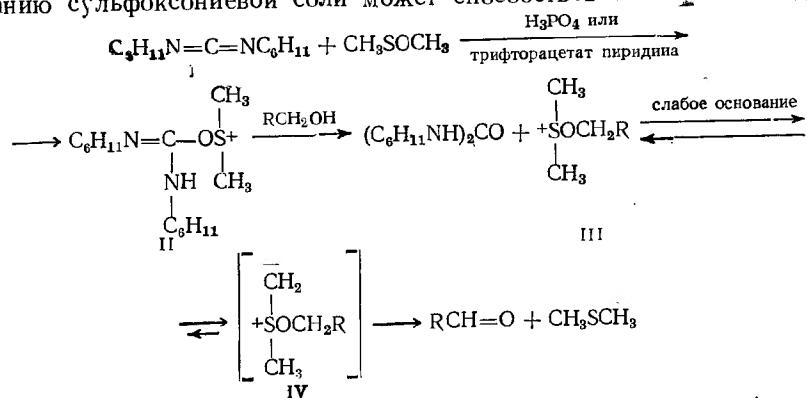
Диацетат легко гидролизовать водным раствором кислоты [6].

3. Защита с помощью инертного растворителя. Окислительная среда в этом случае является гетерогенной, и успех реакции зависит от избирательности диффузии спирта в водную окислительную среду. Примером может служить применение «активной» двуокиси марганца в эфирном растворе. Двуокись марганца не только нерастворима в данной среде, но также является мягким окислительным агентом. Она особенно полезна при получении альдегидов из бензиловых и аллиловых спиртов (пример г). Активная двуокись марганца может быть приготовлена из водного раствора эквивалентных количеств сульфата марганца и перманганата калия [7] в присутствии щелочи [8], из концентрированного водного раствора перманганата калия при добавлении к водному раствору сульфата марганца [9] и пиролизом на воздухе карбоната или оксалата марганца [10]. Кроме того, применяется продажная двуокись марганца [11]. Трудно делать обобщения относительно активности двуокиси марганца, приготовленной различными способами, так как имеется большое количество вариантов этих способов и в литературе встречаются противоречивые сведения. Наиболее широко, видимо, используется

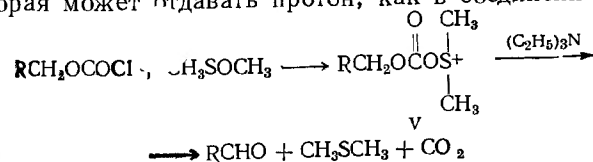
двуокись, полученная по методу Аттенборро, обычно приводящая к удовлетворительным результатам. Двуокись, полученная по методу Харфениста, окисляет бензиловые спирты до соответствующих альдегидов с хорошим выходом, но не оказывает заметного действия на аллиловые спирты. Однако, если промыть двуокись азотной кислотой, справедливо обратное [10]. В более позднем исследовании [12], в котором использовалась двуокись марганца различных типов, было установлено, что для окисления бензиловых и аллиловых спиртов применение двуокисей Мортон и Аттенборро более эффективно, чем двуокиси Мансера (пример г). Имеющаяся в настоящее время в продаже двуокись марганца считается более активной, чем продукт Аттенборро [13].

4. Использование избирательных окислительных агентов. Описано пять таких реагентов.

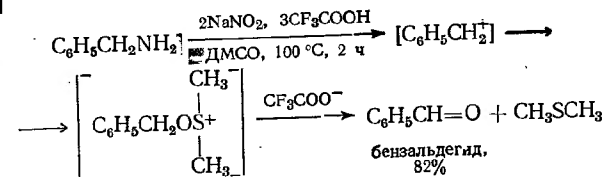
Диметилсульфоксид. Этот реагент находит широкое применение при окислении первичных спиртов [14]. Для недорогих или обычных спиртов, вероятно, лучше всего просто нагревать спирт в диметилсульфоксиде при пропускании через него пузырьков воздуха, что дает в разных случаях выходы альдегида от 25 до 85% (пример ж.7). Для более дорогих спиртов предпочтительно использовать комбинацию реагентов, способствующих образованию промежуточных сульфоксониевых солей (III) через катион II, как показано для дициклогексилкарбодиимида (I) (пример ж.6). Образованию сульфоксониевой соли может способствовать не только ди-



имид I, но также уксусный ангидрид или пятиокись фосфора. Алкилхлорформаты также образуют сульфоксониевую соль (V), сходную с II, которая может отдавать протон, как в соединении IV [15].

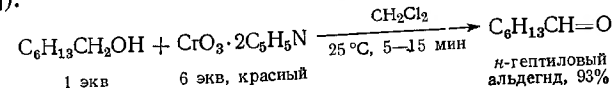


Можно ожидать, что сульфоксониевая соль, полученная любым другим путем, будет затем окисляться в альдегид. Такие соли могут образоваться из иодистых алкилов, тозилатов или реакционноспособных галогенпроизводных (разд. А.10) или при диазотировании первичных аминов, которые дают довольно устойчивые карбониевые ионы [16]



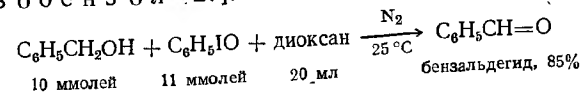
Церий аммонийнитрат [17]. Применение этого реагента очень просто. Водный раствор реагента (2,1 экв) добавляют к насыщенному водному или разбавленному уксуснокислому раствору (или гетерогенной смеси) соответствующего спирта и нагревают до 50—100 °С при перемешивании до исчезновения оранжево-красной окраски. Полученный альдегид экстрагируют обычным путем с помощью эфира или хлористого метилена. Получаются прекрасные выходы для бензилового спирта и хорошие для циклопропанметанола, но, возможно, реакция не является общей.

Хромовый ангидрид в безводном пиридине [18], трет-бутилхромат (пример е) или комплекс хромового ангидрида с двумя молекулами пиридина. Использование этих трех реагентов основано на том, что в безводных условиях не происходит дальнейшего окисления альдегида в кислоту. Последний реагент, вероятно, является наиболее многообещающим: высокие выходы, простота применения, возможность хранения реагента и, по-видимому, широта сферы его применения (хотя ко времени написания этой книги были синтезированы только три ароматических и один алифатический альдегиды [19]).



Гипохлорит калия. Так как этот реагент относительно медленно окисляет бензальдегиды в соответствующие кислоты, его используют для окисления бензиловых спиртов в бензальдегиды (пример в). Иногда для той же цели применяют аналогичные реагенты — N-хлорсукцинимид и N-бромацетамид [20].

Иодозобензол [21].



Показано, что иодозобензол в этих условиях не окисляет бензальдегида. К сожалению, эта реакция достаточно глубоко не изучалась.

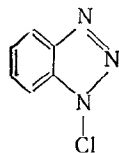
Можно использовать и перечисленные ниже менее селективные окислители, если применять их в ограниченных количествах.

Хромовый ангидрид в разбавленной уксусной кислоте (пример ж.4).

Двуокись селена (для жирных альдегидов с длинной цепью) [22].

Тетраацетат свинца (для альдегидов пиридинкарбоновых кислот) [23].

1-Хлорбензотриазол (для ароматических альдегидов) [24]



а) Получение пропионового альдегида (альдегид удаляется отгонкой по мере образования; выход 45—49% из *n*-пропилового спирта, бихромата калия и серной кислоты) [25].

б) Получение 2,2,3-триметилбутен-3-аля (28% из 100 г соответствующего спирта, 35 мл уксусной кислоты и 15 мл пропионовой кислоты при перегонке на колонке Подбильняка; к смеси добавляют 85 г CrO_3 в 15 мл воды, 700 мл уксусной кислоты и 300 мл пропионовой кислоты со скоростью, равной скорости отгонки; дистиллят нейтрализуют, экстрагируют и экстракт перегоняют) [26].

в) Получение *о*-метоксибензальдегида. Хлорную известь в количестве, достаточном для образования 0,1 моля гипохлорита калия (такую, как Н. Т. Н. фирмы «Monsanto», 35% активного хлора), обрабатывают карбонатом калия до pH 9—11. Карбонат кальция отфильтровывают и промывают водой. Фильтрат смешивают с 0,1 моля *о*-метоксибензилового спирта, растворенного в 15 мл метилового спирта и 100 мл воды. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, экстрагируют эфиром и промывают водным раствором бисульфита натрия. Бисульфитный раствор подкисляют до pH 2 для выделения *о*-метоксибензальдегида, выход 51%; температура плавления 2,4-динитрофенилгидразона 249—252 °C [27].

г) Получение акролеина. 2 г аллилового спирта кипятят 19 ч в 48 г петролейного эфира, содержащего 5 г активированной двуокиси марганца. Акролеин выделяют из петролейного эфира в виде 2,4-динитрофенилгидразона с выходом 99%. Этот выход выше обычно получаемого при использовании небольших количеств субстрата [12].

д) Получение *п*-нитробензальанилина. 0,05 моля *п*-нитробензальанилина, активную двуокись марганца и 500 мл бензола нагревают в приборе с ловушкой Дина — Старка для удаления воды. После

того как соберется количество воды, немного превышающее теоретическое (несколько часов), бензол отфильтровывают и смесь концентрируют до получения *п*-нитробензальанилина с выходом 82%. Это соединение путем гидролиза можно легко превратить в *п*-нитробензальдегид [28].

е) Получение бензальдегида. *трет*-Бутиловый эфир хромовой кислоты, полученный при реакции 20 г хромового ангидрида и 44,4 г *трет*-бутилового спирта, высушивают азеотропной отгонкой с бензолом. Раствор этого эфира в 70 мл бензола постепенно добавляют к хорошо охлажденному раствору 16,2 г бензилового спирта в 70 мл бензола. Смесь оставляют стоять в течение 7 дней при комнатной температуре, после чего постепенно при охлаждении и перемешивании добавляют 19,5 г гидразингидрата (85%) в 50 мл воды, а затем 250 мл 20%-ной серной кислоты. Из бензольного слоя после промывания и высушивания получают 15 г бензальдегида и 0,8 г бензойной кислоты [29].

ж) Другие примеры. 1) Коричный альдегид (80% из соответствующего спирта, используя трифторацетат серебра и иод) [30].

2) Пропиловый альдегид $\text{HC}\equiv\text{CCHO}$ (35—41%, используя хромовый ангидрид и водную серную кислоту) [31].

3) *о*-(*о*-Диметиламинометилфенил)бензальдегид (90% из соответствующего спирта и *трет*-бутилового эфира хромовой кислоты в бензоле при стоянии при комнатной температуре в течение 4 дней; избыток реагента разлагают щавелевой кислотой) [32].

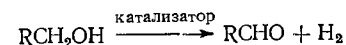
4) 3,6-Диметокси-2,4,5-триметилбензальдегид (83% из соответствующего спирта в водном растворе уксусной кислоты, используя только небольшой избыток хромового ангидрида; группы, окружающие альдегидную группу, предохраняют ее от дальнейшего окисления) [33].

5) Альдегид пиридин-4-карбоновой кислоты (68% из соответствующего спирта и двуокиси марганца при нагревании в бензоле в течение нескольких часов) [34].

6) Холаналь-24 (84% из холанола-24 в безводном диметилсульфоксиде, к которому в указанном порядке добавляют безводный пиридин, трифторуксусную кислоту и дициклогексилкарбодимид) [35].

7) Бензальдегид (80% из 0,1 моля бензилового спирта и 0,7 моля диметилсульфоксида при кипячении в течение 14 ч с пропусканием через раствор воздуха) [36].

2. ДЕГИДРИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНЫХ СПИРТОВ



Этот метод, представляющий значительный интерес для промышленности, не находит большого применения в качестве лабораторного метода, так как аппаратура довольно сложна и часто необ-

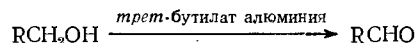
ходимы специальные катализаторы. Применяются различные катализаторы, такие, как медь, серебро, смеси этих металлов и хромит меди. Использование хромита меди на целите дает выходы от 53 до 67% для восьми различных спиртов [37]. При сравнении в качестве катализаторов окисления в присутствии небольшого количества воздуха меди на кизельгуре, меди и серебра на кизельгуре, серебра на медной сетке и меди и серебра на пемзе было установлено, что наиболее эффективен последний катализатор [38]. Недавно ацетальдегид был получен с выходом 88% при пропускании этилового спирта над нанесенным на подложку медным катализатором, содержащим в качестве промотора 5% кобальта и 2% хрома; степень конверсии — 95% [39].

а) Получение ацетальдегида (88% в виде бисульфита из этилового спирта при использовании асбестовой ваты, пропитанной смешанным катализатором, состоящим из нитрата меди, окиси кобальта и окиси хрома, при 275 °C) [39].

б) Получение других алифатических альдегидов (67% из пропанола-1, 62% из бутанола-1, 53% из гексанола-1 при пропускании каждого из них через колонку, содержащую медь и окись хрома на целите, нагретом до 300—345 °C) [37].

3. ИЗ ПЕРВИЧНЫХ СПИРТОВ И ТРЕТ-БУТИЛАТА АЛЮМИНИЯ (РЕАКЦИЯ ОППЕНАУЭРА)

Эта реакция более подробно обсуждается в гл. 11 «Кетоны», гл. 12, а здесь упоминается лишь ее применение для получения альдегидов [40].

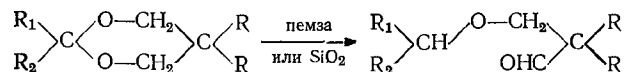


В качестве акцепторов водорода можно использовать коричный или анисовый альдегид, бензофенон, флуоренон [41] с трифенолятом алюминия или алюминиевой солью спирта, который должен быть подвергнут окислению. Следует предпочесть спирт с высокой температурой кипения, так как образующийся альдегид можно удалять отгонкой. Коричный альдегид является лучшим акцептором водорода, чем бензальдегид (пример б).

а) Получение α -циклоцитраля (66% при превращении α -циклогераниола в алюминиевую соль и окислении анисовым альдегидом при нагревании от 122 до 170 °C под давлением 12 мм) [40].

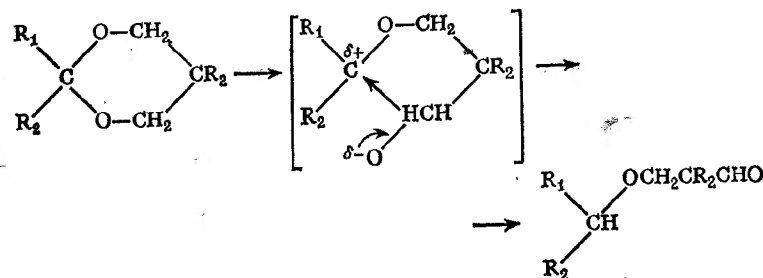
б) Получение бензальдегида (94% из бензилового спирта, коричневого альдегида и бензилата алюминия) [29].

4. ИЗ 1,3-ДИОКСАНОВ



Эта реакция логически следует за реакцией Оппенгауэра, так как гидридный сдвиг происходит на стадии, определяющей ско-

рость обеих реакций, хотя они протекают при различных условиях. Механизм может быть представлен следующим образом [42]:



При пропускании 1,3-диоксанов через пемзу или некоторые сорта двуокиси кремния при высоких температурах происходит перегруппировка с образованием β -алкоксиальдегидов. 1,3-Диоксаны простых алифатических альдегидов и кетонов легко перегруппировываются на пемзе при 400 °C; двуокись кремния активна при 250—350 °C, но выходы оказываются ниже. Формали реагируют менее удовлетворительно, чем остальные ацетали и кетали. Бензаль ($\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{H}$) легко изомеризуется, но наличие заместителей в кольце обычно затрудняет перегруппировку. Если $\text{R} = \text{H}$, перегруппировка происходит, но образующийся продукт распадается на акролеин и спирт. Выходы обычно хорошие.

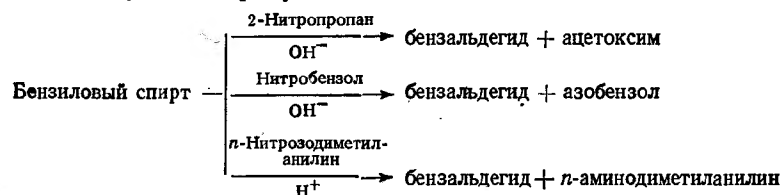
а) Получение бензилокситриметилуксусного альдегида. Детали оборудования и техника проведения изомеризации 1,3-диоксанов в паровой фазе должны быть уточнены по оригинальной статье [43]. Пары 2-фенил-5,5-диметил-1,3-диоксана при пропускании над пемзой при 340—360 °C дают после перегонки на 100-миллиметровой колонке Вигре замещенный триметилуксусный альдегид с выходом 75%, т. кип. 139—140 °C/21 мм.

5. ИЗ БЕНЗИЛОВЫХ (ИЛИ АЛЛИЛОВЫХ) СПИРТОВ И ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ ПРИ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С КИСЛОРОДНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ АЗОТА

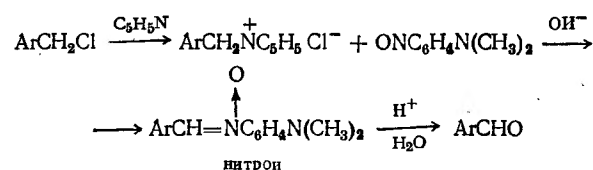
Нитро- или нитрозосоединения — мягкие и вполне подходящие агенты для превращения оксibenзиловых спиртов (или галогенпроизводных) в оксиальдегиды [29, 44]. Спирты легко получают формилированием, а хлориды образуются при хлорметилировании фенолов [45].

Натриевую соль 2-нитропропана также используют для окисления галогенпроизводных бензилов, а для бензиловых спиртов применяют нитробензол со щелочью или нитрозосоединение и хло-

ристый водород. С различными окислительными агентами образуются следующие продукты:



В пиридине со щелочью окисление *п*-нитрозодиметиланилином протекает иначе



Последняя стадия, известная как реакция Кронке, протекает в мягких условиях и применима не только для бензиловых, но также и для аллиловых спиртов. При этой реакции из галогензамещенного бензила или аллила может образовываться четвертичная соль пиридиния, которая затем при действии *п*-нитрозодиметиланилина в щелочной среде образует нитрон, как показано в приведенном уравнении. Затем нитрон разлагается кислотой с образованием альдегида.

В другом процессе получения бензальдегидов из спиртов используется четырехокись азота N₂O₄ при низких температурах. Описано получение 12 бензальдегидов с высокими выходами от 91 до 98% (пример в).

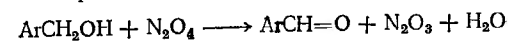
Аналогичным образом для окисления галогензамещенных бензилов применяли фенилгидроксиламин. Получены низкие выходы [46], но, возможно, их можно повысить, применяя азеотропную перегонку.

а) Получение *о*-нитробензальдегида (реакция Кронке) (47—53% в расчете на *N*-бромсукцинимид из бромистого *о*-нитробензилпиридиния, получаемого из *о*-нитротолуола и *N*-бромсукцинимидом с последующей реакцией с пиридином, а затем с солянокислым *п*-нитрозодиметиланилином в этиловом спирте, к которому добавляют водный раствор едкого натра при 0—5 °С; образующийся нитрон отфильтровывают и обрабатывают горячей 6 н. серной кислотой для осаждения альдегида) [47].

б) Получение 2-*п*-хлорфенил-6,8-дихлор-7-хинолинальдегида. К 0,08 моля этилата натрия и 0,08 моля 2-нитропропана в 350 мл абсолютного этилового спирта добавляют 0,08 моля 2-*п*-хлорфенил-6,8-дихлор-7-бромметилхинолина, т. пл. 177—180,5 °; смесь нагре-

вают 7 ч, удаляют растворитель и остаток в хлористом метиле промывают водой и 10%-ным водным раствором едкого натра, высушивают и упаривают. При перекристаллизации из этилацетата получают 16,3 г (60%) светло-желтых кристаллов, т. пл. 199—201,5 °С [48].

в) Получение бензальдегида с использованием четырехокиси азота. 0,1 моля бензилового спирта растворяют в 2—3-кратном объеме хлороформа и четыреххлористого углерода и охлаждают до 0 °С. К этому раствору добавляют охлажденный до 0 °С раствор 0,13 моля четырехокиси азота в 30 мл хлороформа или четыреххлористого углерода; смесь выдерживают 15 мин при 0 °С и оставляют на ночь при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса и остаток, растворенный в эфире, промывают водным раствором бикарбоната натрия и высушивают. В результате перегонки при пониженном давлении получают бензальдегиды с выходами 91—98% (12 альдегидов). Реакция, возможно, включает стадию атаки свободным радикалом ·NO₂, хотя общее уравнение очень простое [49]



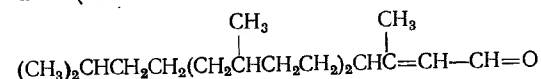
г) Другие примеры окисления 2-нитропропаном. 1) *о*-Толуиловый альдегид (68—73% из бромистого *о*-ксилила и 2-нитропропана с этилатом натрия) [50].

2) Альдегид антрацен-9,10-дикарбоновой кислоты [70% из 9,10-бис-(хлорметил)антрацена, 2-нитропропана, этилата натрия и диметилсульфоксида при комнатной температуре] [51].

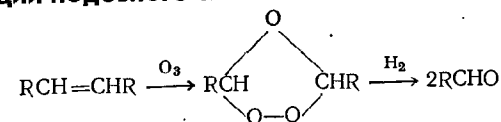
д) Другие примеры окисления по реакции Кронке. 1) Терефталевый альдегид (77% из соответствующей соли пиридиния) [52].

2) 3-Ацетоксипрегнадиен-5,7-аль-21 (около 30% при получении в микроколичествах из соответствующего бромиды) [53].

3) Фитеналь (около 34% из бромистого фитила) [54].

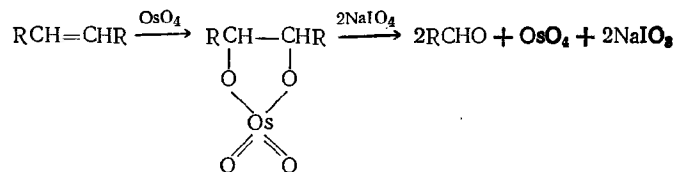


6. ИЗ ЭТИЛЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЧЕРЕЗ ИХ ОЗОНИДЫ И ДРУГИЕ РЕАКЦИИ ПОДОБНОГО ТИПА



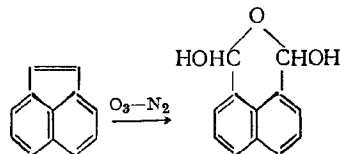
Для расщепления этиленов с образованием альдегидов применяли различные окислители. Обычно используют озон сам по себе или в смеси с кислородом и восстановление озонида водородом в присутствии такого катализатора, как палладий на древесном угле. В некоторых случаях озониды превращаются в альдегиды в обыч-

ных условиях реакции [55]; в других случаях они могут быть восстановлены в реакционной смеси палладием на древесном угле [56], металлом, например цинком в уксусной кислоте [57], трифенилфосфином [58] или иодистым натрием или калием в уксусной кислоте [59]. В присутствии таких групп, как кислород в пиране, необходимо избегать избытка озона [56]. Следует ясно понимать, что озонирование алифатических олефинов приводит к некоторым побочным продуктам. Например, озон при -70°C образует с пентеном-2 главным образом озонид пентена-2 наряду с небольшим количеством озонидов бутена и гексена [60], — факт неприятный, если учитывать, что реакция используется как средство установления положения двойных связей. Применялись и другие окислители, такие, как бихромат натрия и серная кислота (с сульфаниловой кислотой для удаления образующегося альдегида и для создания дисперсионной среды) [61] (пример в.3), нитробензол [44] и мета-периодат натрия в присутствии четырехокси осмия [62]. В последнем случае четырехокись осмия присоединяется по двойной связи с образованием эфира осмиевой кислоты, который окисляется периодатом до карбонильного соединения с регенерацией четырехокси осмия (пример в.1)



Таким образом, результат оказывается тем же, что и при озонировании с последующим восстановительным расщеплением.

В некоторых ароматических системах характер двойной связи достаточно выражен, чтобы мог образоваться озонид. Такие озониды могут расщепляться до альдегида смесью уксусной кислоты, едкого кали и гипохлорита калия [63] или иодистого натрия и уксусной кислоты [59, 64]. При озонировании аценафтилена было обнаружено, что смесь озона с азотом дает лучший выход гидрата диальдегида (73,5%), чем смесь озона с кислородом (16,5%) [64]

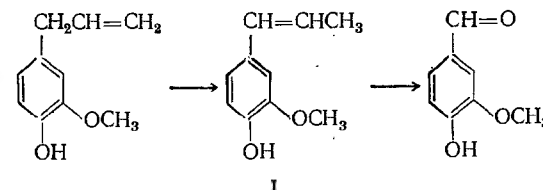


Если озонлиз протекает при низких температурах (-40°C или ниже) в гидроксилсодержащих растворителях, таких, как метиловый спирт, образующиеся гидроперекиси могут быть восстановлены триметилфосфитом [65] или диметилсульфидом (пример в.2).

Этот метод, по-видимому, следует предпочесть, особенно для работы с природными соединениями.

Потенциальным источником альдегидов является окисление комплекса хлористого палладия с олефинами. Комплекс хлористого палладия с этиленом был изучен в качестве системы для промышленного получения ацетальдегида; с водным раствором ацетата натрия комплекс образует винилацетат [66].

а) **Получение ванилина.** 100 г гвоздичного масла (86% эвгенола) добавляют к 50 г едкого кали и 200 мл воды. При 125°C удаляют 15 мл терпенов (перегонкой с водой). Затем добавляют 400 г



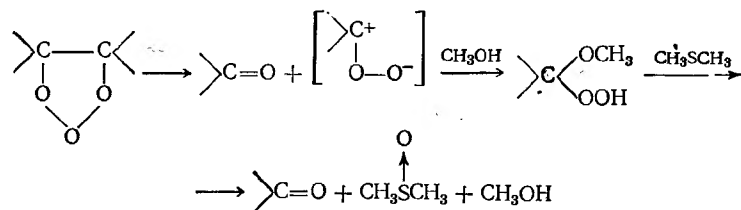
анилина и перегоняют смесь до выделения примерно 100 г анилина. При этом эвгенол перегруппировывается в пропенилгваякол (I). После охлаждения добавляют 300 г нитробензола и 100 г 5%-ного водного раствора едкого натра и, перемешивая, выдерживают смесь 2 ч при 105°C . Затем смесь перегоняют с паром. В остатке находятся натриевая соль ванилина и непрореагировавший азобензол. Азобензол отфильтровывают и фильтрат подкисляют, при этом выделяется ванилин с выходом 79% [44]. Сиреневый альдегид, 3,5-диметокси-4-оксибензальдегид, был получен таким же образом с выходом 80% [67].

б) **Получение 5-метилгексаналя.** 0,5 моля 6-метилгептена-1 в 200 мл хлористого метилена охлаждают до -78°C и обрабатывают в течение 12 ч струей 6%-ного озонированного кислорода со скоростью 20 л/час. Эту смесь добавляют по каплям при перемешивании к 32,5 г цинковой пыли в 300 мл 50%-ной водной уксусной кислоты. При этом происходит значительное разогревание. После нагревания в течение 1 ч с обратным холодильником смесь охлаждают и экстрагируют эфиром. Эфир промывают водным раствором иодистого калия до полного устранения перекисей, затем водным раствором едкого натра, соляной кислотой и, наконец, насыщенным раствором хлористого натрия. Выход 5-метилгексаналя 62%; т. кип. 144°C , n_D^{20} 1,4114 [38].

в) **Другие примеры.** 1) Бензальдегид (85% в виде 2,4-динитрофенилгидразона из транс-стильбена, четырехокси осмия и мета-периодата натрия в диоксане при $24-26^\circ\text{C}$ за 95 мин) [62].

2) *n*-Гептиловый альдегид (75% из октена-1 озонированием в метиловом спирте при -60°C , к которому добавляют диметилсульфид;

последнее соединение, по-видимому, является прекрасным восстановителем для этой системы) [69].



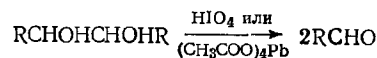
3) *Пиперональ* (86,5% из изосафрола и бихромата натрия, серной кислоты и сульфаниловой кислоты; перманганат калия оказался слишком энергичным окислителем) [61].

4) *2,4-Диацетил-D-эритроза* (94,5% из 1,4,6-триацетилпсевдоглюкаля и озона) [70].

5) *5-Формилфенантрэн-4-карбоновая кислота* (32—38% из пирена и озона) [63].

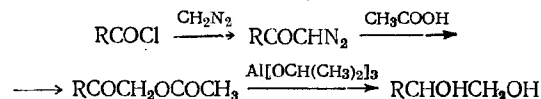
6) *Дифеновый альдегид* (80—90% из фенантрена и озона) [59].

7. ИЗ ГЛИКОЛЕЙ



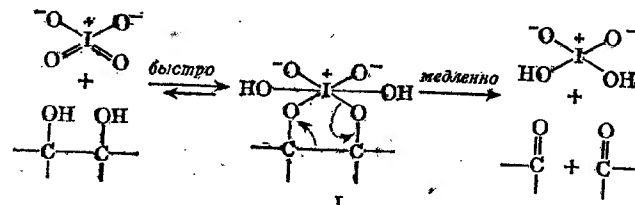
В литературе подробно рассмотрено окисление иодной кислотой [71], а также окислительные свойства тетраацетата свинца [72]. Основные типы соединений, которые могут быть окислены этими реагентами, это 1,2-гликоли, 1,2-оксиамины, α -оксиальдегиды и α -оксикетоны. В большинстве случаев разложение любым из этих реагентов протекает при комнатной температуре, и при образовании простых альдегидов выходы оказываются настолько высокими, что иногда этот метод используют в аналитических целях. Для простейших 1,2-гликолей оба реагента окисляют *цис*-изомеры быстрее, чем *транс*-формы, в то время как с высшими гликолями наблюдается обратная закономерность [73]. В случае тетраацетата свинца расщепление протекает в отсутствие катализатора или катализатором может быть трихлоруксусная кислота или основание [74]. Реакция широко применялась в ряду углеводов для синтеза и установления структуры.

Один из путей синтеза исходных гликолей включает ряд реакций, исходя из хлорангидрида какой-нибудь кислоты [75]



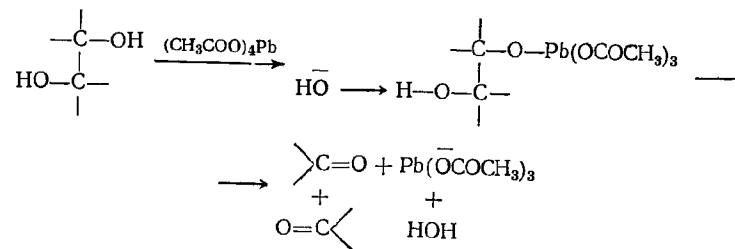
Выходы удовлетворительные для всех хлорангидридов, кроме хлорангидридов α,β -ненасыщенных кислот.

Изучен механизм окисления иодной кислотой [76, 77]. На первой стадии между ионом IO_4^- (или его октаэдрическим дигидратом H_4IO_6) и гликолем образуется циклический эфир иодной кислоты (I)



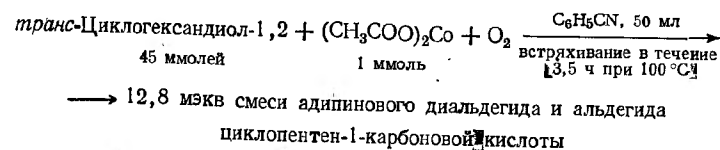
Эфир I расщепляется по механизму согласованного электронного сдвига на две молекулы: карбонильное соединение и гидратированный иодат-ион H_2IO_4 ($\text{IO}_3^- + \text{H}_2\text{O}$).

Согласованный механизм с участием основания был предложен для окисления тетраацетатом свинца [78]

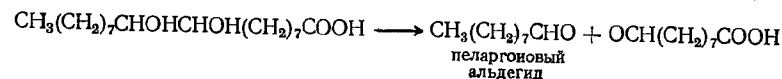


В отсутствие катализатора реакция, возможно, протекает по циклическому механизму.

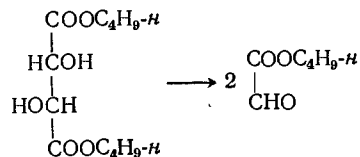
Окисление 1,2-гликолей кислородом включает стадию образования альдегида, но этот метод не является препаративным [79]



а) *Получение пеларгонового альдегида* (89% из 9,10-диокси-стеариновой кислоты и иодной кислоты в спирте при 40°C) [80].



б) Другие примеры. 1) *n*-Бутиловый эфир глиоксиловой кислоты (77—87% при окислении ди-*n*-бутилового эфира *d*-винной кислоты

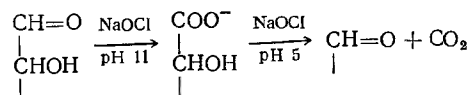


тетраацетатом свинца) [81].

2) Мезитилфенилацетальдегид (почти количественный выход при окислении 3-мезитил-3-фенилпропандиола-1,2 иодной кислотой) [82].

3) *L*-Ксилоза (80% из 2,4-бензаль-*D*-сорбита и иодной кислоты) [83].

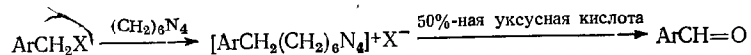
8. ИЗ АЛЬДОЗ (РАЗЛОЖЕНИЕ)



Недавним достижением химии углеводов явилось усовершенствование метода декарбоксилирования альдоновой кислоты без выделения последней (или лактона). Раньше такое декарбоксилирование проводилось с помощью перекиси водорода и катализа ионами железа [84]. Это усовершенствование применимо как к моно-, так и к дисахаридам, имеющим свободную альдегидную группу.

а) Получение 3-*O*- α -*D*-глюкопиранозил- α -*D*-арабинозы. 10 г моногидрата β -мальтозы в водном буферном растворе едкого натра с pH 11 обрабатывают 500 мл 0,334 н. NaOCl, доведенного до pH 11 с помощью NaOH или Na₂CO₃. Смесь выдерживают при 25 °C в течение 22 ч, а затем pH доводят до 5, добавляя HCl, и прибавляют 300 мл 0,266 н. NaOCl. Раствор концентрируют и остаток пропускают через хроматографическую колонку, заполненную графитированной сажой на целите, с 5%-ным водным раствором этилового спирта. Элюат при концентрировании дает сиропообразный сырой продукт (выход 32,6%). Для получения кристаллического продукта необходима повторная хроматография [85].

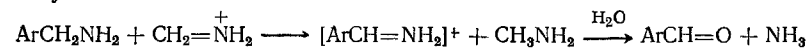
9. ИЗ ГАЛОГЕНМЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ И ГЕКСАМЕТИЛЕНТЕТРАМИНА (РЕАКЦИЯ СОММЛЕ)



Реакция Соммле представляет собой прекрасный метод получения ароматических альдегидов. Если альдегид должен быть получен из соответствующего соединения с метильной группой, приходится выбирать между реакцией Соммле и окислением двуокисью

селена. Если метильная группа активирована электроноакцепторными группами в *орто*- или *пара*-положении или как в α - или λ -метилпиридинах и α - или λ -метилхинолинах (разд. А.13), предпочтительным оказывается окисление при помощи двуокиси селена; если активирующие группы отсутствуют, следует предпочесть реакцию Соммле. В этом случае метильная группа бромится и без выделения соответствующего бензилбромида превращается в четвертичную соль гексаметилентетрамина [86].

*Механизм этой реакции спорный [87], но он, несомненно, включает переход от бензиламина к протонированному иминоформальдегиду



Что касается способа превращения гидрид-иона, наиболее важным моментом в синтезе является необходимость присутствия большого избытка гексаметилентетрамина для того, чтобы основание Шиффа бензиламина $\text{ArCH}_2\text{N}=\text{CH}_2$ не выступало в роли окислителя, и для предотвращения образования *N*-метилбензиламина. Этот синтез применяется для получения ароматических (выходы 50—80%), гетероциклических и алифатических (выход 50%, если альдегид удалить по мере образования) альдегидов. Реакция не протекает, если *орто*-положение в бензиловом спирте занято или если присутствуют сильные электроноакцепторные заместители. Фенольные альдегиды образуют продукты конденсации с формальдегидом, присутствующим в смеси. Имеются также другие необъяснимые случаи, когда реакция Соммле не дает положительных результатов. В таких случаях можно попытаться пробромировать метиларен *N*-бромсукцинимидом (гл. 7 «Галогенпроизводные», разд. В.1), а затем окислить полученное соединение гексамином, диметилсульфоксидом или *N*-окисью триметиламина (разд. А.10), что может привести к образованию необходимого альдегида.

Как следует из вышеприведенного уравнения, альдегиды можно получать из первичных аминов типа ArCH_2NH_2 и гексаметилентетрамина. Для этой цели используют диазотирование в присутствии диметилсульфоксида [88].

а) Получение альдегида нафталин-1-карбоновой кислоты (75—82% из 1-хлорметилнафталина) [89].

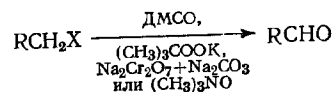
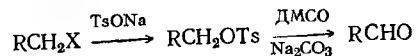
б) Другие примеры. 1) α -Тиофеновый альдегид (45—52% из 2-хлорметилтиофена) [90].

2) Альдегид пиридин-3-карбоновой кислоты (57% из 3-аминометилпиридина) [91].

3) 2-Карбэтоксиндол-3-альдегид (68—72% из 2-карбэтокси-3-диметиламинометилиндола) [92].

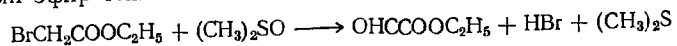
4) *n*-Гептиловый альдегид (51% из водного раствора иодистого *N*-гептилгексаммония при добавлении к кипящему раствору 50%-ной водной уксусной кислоты; альдегид при этом отгоняется с паром) [93].

10. ИЗ ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ И СМЕШАННЫХ ОКИСЛИТЕЛЕЙ (ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД, ПЕРОКСИ-ТРЕТ-БУТИЛАТ КАЛИЯ, БИХРОМАТ НАТРИЯ ИЛИ ОКСИД ТРИМЕТИЛАМИНА)



Галогенметилные соединения можно мягко окислить до соответствующих альдегидов через эфиры, например тозилаты [94]. С бензилтозилатом, бикарбонатом натрия и диметилсульфоксидом окисление полностью завершается менее чем за 5 мин при 100 °С, но с алкилтозилатами окисление лучше проводить при 150 °С. Выходы составляют от 65 до 84 %.

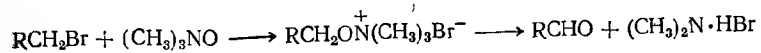
Прямое окисление иодметилных соединений сульфоксидом может быть завершено за 3—4 мин при температуре около 150 °С [95]. Фенацилгалогениды реагируют с диметилсульфоксидом [96] или лучше с предварительно образующимся (из AgNO_3) нитратом при действии диметилсульфоксида в присутствии каталитических количеств ацетата натрия [97]. Выходы для ряда алифатических иодидов с неразветвленной цепью колеблются от 25 до 86 %. Выходы для вторичных иодидов менее удовлетворительны. Метод применим также для окисления этилбромацетата; в этом случае получают этиловый эфир глиоксальной кислоты с выходом 70 % [98].



В этом случае для улавливания бромистого водорода применяют 1,2-эпокси-3-феноксипропан, а бромистый метил добавляют для превращения диметилсульфида в бромид триметилсульфония, подавляя, таким образом, побочную реакцию.

Перокси-трет-бутилат калия (пример 6.2) и бихроматы щелочных металлов (пример 6.3) также являются мягкими окислителями, которые можно непосредственно использовать для получения альдегида.

Окиси третичных аминов образуют с галогенпроизводными соли, которые легко разлагаются с образованием альдегидов [99]



Обычно выходы составляют от 25 до 66 %; по-видимому, этот метод представляет единственный путь синтеза 3-нитрохинолин-4-альдегида (выход 35 %).

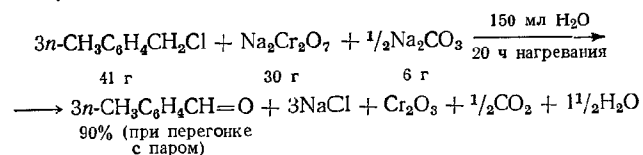
а) Получение *n*-гептилового альдегида (используя диметилсульфоксид). 7,0 г 1-иодгептана добавляют к раствору 11 г тозилата серебра (получаемого смешиванием эквивалентных количеств окиси

серебра и моногидрата *n*-толуолсульфокислоты) в 100 мл ацетонитрила при 0—5 °С (раствор защищают от света). После выдерживания в течение ночи продукт выливают в ледяную воду и смесь экстрагируют эфиром. Масло, получающееся при концентрировании высушенного эфирного раствора при пониженном давлении, добавляют к смеси 20 г бикарбоната натрия и примерно 150 мл диметилсульфоксида, через которую пропускают азот при 150 °С (при этом происходит вспенивание). После выдерживания в течение 3 мин при этой температуре смесь быстро охлаждают до комнатной температуры и извлекают полученный альдегид в виде 2,4-динитрофенилгидразона, т. пл. 106—107 °С. Выход 6,9 г (70%) [94].

б) Другие примеры. 1) Гексаналь (капроновый альдегид) (86 % в виде 2,4-динитрофенилгидразона при окислении иодистого *n*-гексила в диметилсульфоксиде при 150 °С в течение 3 мин) [95].

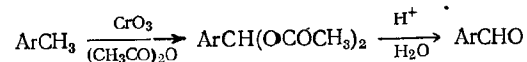
2) 2,4,6-Триметилбензальдегид из соответствующего галогенпроизводного и перокси-трет-бутилата калия. К 16,9 г 2,4,6-триметилбензилхлорида, растворенного в 100 мл метилового спирта, добавляют 12,8 г перокси-трет-бутилата калия. Реакционную смесь нагревают 5 ч, метиловый спирт удаляют отгонкой, а остаток в эфире промывают водой и после концентрирования фракционируют, причем выход альдегида составляет 58% [100].

3) *n*-Толуиловый альдегид из соответствующего галогенпроизводного и бихромата натрия [100].



11. ИЗ МЕТИЛАРЕНОВ

Окисление ароматических углеводородов — более сложная задача, чем окисление спиртов, однако и она может быть решена. Этот вопрос обсуждается в разд. А.11 и А.12, из которых первый посвящен наиболее общим окислительным агентам, а второй — специфическому реагенту. Наиболее удобным из общих реагентов является хромовый ангидрид в уксусном ангидриде



Суммарные выходы довольно низкие.

Двуокись марганца в серной кислоте — другой общий окислитель для метиларенов. Для предотвращения превращения альдегида в кислоту необходимо применять окись в теоретически рассчитанных количествах и добавлять ее постепенно. Полезны энергичное перемешивание и большой избыток серной кислоты.

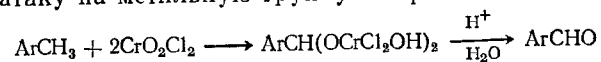
Двуокись свинца, окись никеля и двуокись церия также применялись для окисления метиларенов, однако они не имеют преимуществ перед двуокисью марганца [101].

а) Получение *n*-нитробензальдегида (43—51% из *n*-нитротолуола и хромового и уксусного ангидридов в серной кислоте) [102].

б) Получение 2,5-дихлортерeftалевого альдегида (32% из 2,5-дихлор-*n*-ксилола и хромового и уксусного ангидридов) [103].

12 ИЗ МЕТИЛАРЕНОВ И ХЛОРИСТОГО ХРОМИЛА (РЕАКЦИЯ ОКИСЛЕНИЯ ЭТАРДА)

Этот реагент оказывается настолько сильным, что может приводить к воспламенению летучих спиртов и других органических соединений. Обычно реакцию проводят в растворе четыреххлористого углерода или сероуглерода, но при тщательном охлаждении и перемешивании. Реакция, по-видимому, представляет собой электрофильную атаку на метильную группу с образованием диэфира [104]



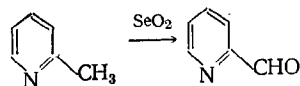
Были сделаны попытки получить альдегиды из алициклических углеводородов, таких, как метилциклогексан. Для иницирования реакции требовалось присутствие следов какого-либо олефина, а выход гексагидробензальдегида был низким [105].

а) Получение $\frac{1}{2}$ *n*-иодбензальдегида. К 0,2 моля *n*-иодтолуола в 150 мл четыреххлористого углерода медленно добавляют 0,42 моля хлористого хрома в равном объеме четыреххлористого углерода и перемешивают 1 ч. После нагревания в течение 20 ч смесь выливают в ледяную воду, содержащую сульфит натрия. Для растворения солей хрома добавляют разбавленную соляную кислоту. Альдегид извлекают трехкратной экстракцией четыреххлористым углеродом; после высушивания и концентрирования он перегоняется при 145—150 °C/25 мм, выход 27—30 г (58—64%). После перекристаллизации из этилового спирта т. пл. 75 °C [106].

б) Другие примеры. 1) 2-Нитроанисовый альдегид (50% из 2-нитро-4-метокситолуола) [107].

2) 2-Этоксн-4-нитробензальдегид (40% в виде тиосемикарбазона из 2-этоксн-4-нитротолуола) [108].

13. ИЗ ГЕТЕРОЦИКЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ МЕТИЛЬНЫЕ ГРУППЫ, И ДВУОКИСИ СЕЛЕНА



Опубликован обзор [109] по окислению гетероциклов с метильной группой, приводящему к образованию альдегидов. По-ви-

димому, при таком окислении важно использовать свежеприготовленную двуокись селена [110]. Если исходный углеводород представляет собой жидкость, нет необходимости использовать растворители, а для твердых углеводородов применяют такие растворители, как этиловый спирт, этилацетат, диоксан и ксилол. Гетероциклические альдегиды можно получать как избирательно, так и в смеси с соответствующей кислотой. Иногда выходы достигают 90%, однако чаще они составляют 50% и даже ниже. Несмотря на это, такой синтез занимает важное место среди других благодаря доступности многих метилированных гетероциклов. В описанных ниже примерах будет показано, что для 2-метилхинолинов применяют более низкие температуры, которые также можно использовать для 4-метилхинолинов.

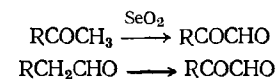
а) Получение 3,8-диметилхинолин-2-альдегида (82% из 2,3,8-триметилхинолина и двуокиси селена при кипячении в спирте) [111].

б) Другие примеры. 1) *Хинолин-8-альдегид* (70% из 8-метилхинолина и двуокиси селена при нагревании сначала до 150 °C, а затем до 250 °C) [112].

2) *N-Окись хинальдегида* (приблизительно 54% из *N*-окиси хинальдина и двуокиси селена при кипячении в пиридине) [113].

3) *Изохинолин-3-альдегид* (48% при добавлении двуокиси селена небольшими порциями к 3-метилизохинолину при 180—220 °C и перемешивании) [114].

14. ИЗ МЕТИЛКЕТОНОВ ИЛИ АЛЬДЕГИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ МЕТИЛЕНОВУЮ ГРУППУ, И ДВУОКИСИ СЕЛЕНА

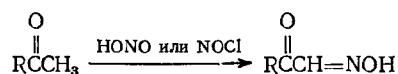


Опубликован обзор [109], посвященный применению двуокиси селена как окислительного агента. Активные метильные или метиленовые группы часто окисляются этим реагентом. В первом случае получается альдегид, а во втором — кетон. Хотя глиоксаль был получен из ацетальдегида с выходом 90% [115], этот метод, по-видимому, чаще применяется для окисления метилкетонов, чем альдегидов, содержащих α -водородные атомы. Метильную группу в бензольном кольце редко окисляют до альдегидной, однако это превращение является обычным, если метильная группа присоединена к гетероциклическому кольцу (разд. А:13). В случае метилкетонов реакция заключается в простом кипячении с обратным холодильником либо самого соединения, либо соединения в таких растворителях, как диоксан, этиловый спирт или уксусная кислота. Как правило, выходы невелики.

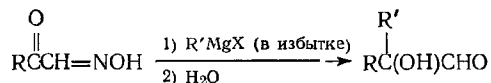
а) Получение фенилглиоксаля (69—72% из ацетофенона) [116].

б) Получение глиоксаля (72—74% в виде бисульфита из паральдегида и селенистой кислоты) [117].

15. НИТРОЗИРОВАНИЕМ МЕТИЛКЕТОНОВ ИЛИ АРЕНОВ

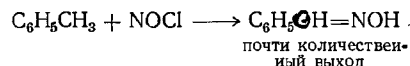


α -Оксиминокетоны гидролизуются с образованием α -кетоктоальдегидов, и, кроме того, они могут реагировать с разнообразными реактивами Гриньяра, в результате чего получают α -оксиктоальдегиды

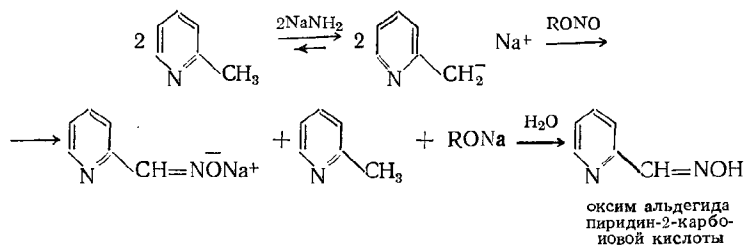


Для проведения реакции присоединения необходимо по крайней мере 2 экв реактива Гриньяра, как показано в примере а.

Известно, что в нескольких описанных случаях [118] метиларены образуют оксимы с прекрасными выходами, например:



Пикколины устойчивы по отношению к обычным методам нитрозирования, однако была использована способность анионов пикколинов атаковать алкилнитриты с образованием оксимов в соответствии со следующим уравнением [119]:



Атака такого типа была открыта еще в 1901 г., когда Лэпуорт провел реакцию нитрозирования аниона *o*- и *p*-нитротолуола [120].

а) Получение альдегида метилфенилгликолевой кислоты.

1) *Изонитрозоацетон*. Смесь 100 г ацетоуксусного эфира и 50 г едкого кали в 1800 мл воды выдерживают 24 ч и обрабатывают 62 г нитрита натрия в 200 мл воды, а затем после охлаждения до 5—6 °С 430 г 20%-ной серной кислоты. Продукт реакции нейтрализуют 140 г 30%-ного едкого натра и охлаждают 80 г льда, после чего смесь дважды экстрагируют эфиром для удаления нерастворимых органических веществ. Затем водный слой подкисляют 20%-ной серной кислотой при 5 °С и экстрагируют эфиром, причем образуется 56 г (80%) изонитрозоацетона, т. пл. 67—68 °С.

2) *Альдоксим метилфенилгликолевой кислоты*. 29 г изонитрозоацетона конденсируют обычным способом с бромистым фенолмаг-

нием (полученным из 32 г магния и 210 г бромбензола). После экстракции эфиром и перегонки получают 26 г жидкости, кипящей при 150—170 °С/7 мм. В результате очистки с помощью дальнейшей перегонки получают 20 г (36%) оксима альдегида метилфенилгликолевой кислоты, т. кип. 155—156 °С/5 мм.

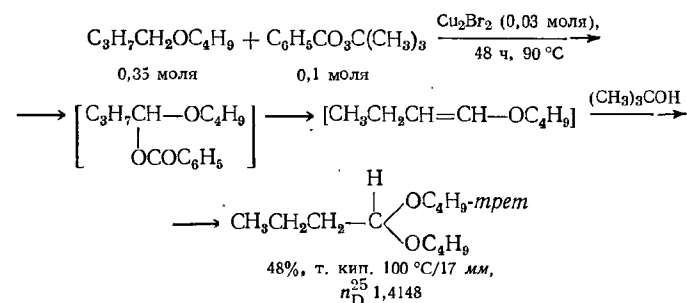
3) *Альдегид метилфенилгликолевой кислоты*. 16 г оксима этой кислоты обрабатывают 15 мл 35%-ного формальдегида и 15 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь перемешивают в течение 2 ч, нагревая ее при этом до 50—60 °С. Красно-фиолетовый раствор оставляют на ночь, после чего его экстрагируют эфиром. Темно-красный экстракт нейтрализуют бикарбонатом натрия, при этом он приобретает желтую окраску. После высушивания над сульфатом натрия и перегонки получают 8 г (54%) жидкости, кипящей в интервале 108—112 °С/6 мм. Чистый альдегид кипит при 101 °С/4 мм [121].

6) *Получение оксима альдегида α -пиридинкарбоновой кислоты*. К 400 мл жидкого аммиака, содержащего 0,5 г моногидрата нитрата железа, добавляют 2 г атома натрия, а затем к полученному раствору амида натрия в течение 30 мин прибавляют 3 моля α -пикколина. К ярко-красному раствору добавляют по каплям 1 моль бутилнитрита, после чего смесь перемешивают в течение 1 ч. Затем ее разлагают добавлением 1,5 молей сульфата аммония в 300 мл воды и экстрагируют полученный оксим эфиром; экстракт концентрируют и перегоняют, т. кип. 110 °С/0,9 мм, т. пл. 113—113,5 °С, выход 75% в расчете на взятый натрий (приведено также много других примеров) [119].

16. ПРИ ОКИСЛЕНИИ ЭФИРОВ ДО ПЕРЕКИСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

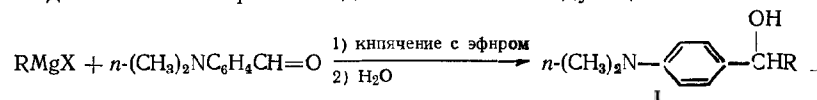
n-Алкиловые простые эфиры реагируют с *трет*-бутиловым эфиром надбензойной кислоты, образуя смешанные ацетали, которые можно гидролизовать до соответствующего альдегида. Эта реакция подробно не изучалась, но, по-видимому, имеет свои достоинства (гл. 9 «Ацетали», разд. Г.2).

а) *Получение смешанного n-бутил-трет-бутилацетата масляного альдегида* [122]

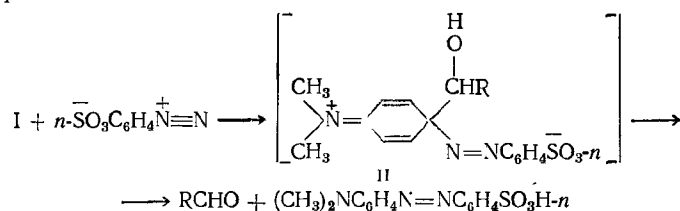


17. ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ ФЕНИЛКАРБИНОЛА

Хотя получение альдегидов из реактивов Гриньяра специально обсуждается в разд. Ж, образование реактива Гриньяра в данной реакции происходит до стадии окислительного расщепления [123]. Соль диазония по существу является окислителем, однако реакции способствует образование резонансностабилизированной системы из соединения II. Первая стадия состоит в следующем:



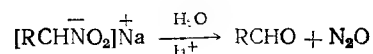
Выходы как для алифатических, так и для ароматических реактивов Гриньяра составляют 50—75%.



Выходы во второй стадии достигают 45—82%.

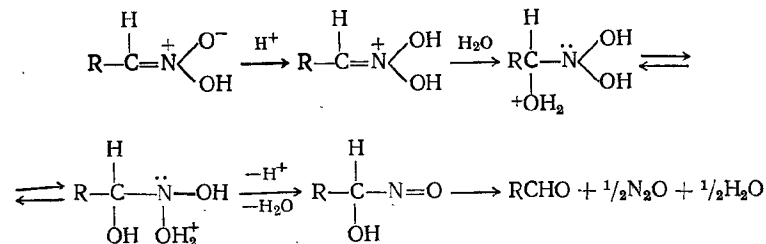
а) Получение 4-метилвалерианового альдегида. 60 г (0,3 моля) сульфаниловой кислоты в 200 мл воды, содержащей 18,4 г карбоната натрия, обрабатывают 64 мл соляной кислоты и диазотируют при 0—5 °С 24,4 г нитрита натрия в 75 мл воды. Раствор доводят до pH 6, добавляя 70 г ацетата натрия в 200 мл воды. Раствор 0,2 моля соединения I [R = (CH₃)₂CHCH₂CH₂—] в 750 мл ацетона добавляют в атмосфере азота в течение 30 мин к перемешиваемому при 0—5 °С раствору диазония, а затем смесь выдерживают еще 30 мин после удаления ледяной бани. Затем смесь разбавляют водой, экстрагируют эфиром и получают из высушенного и перегнанного в атмосфере азота экстракта 4-метилвалериановый альдегид с выходом 60% [123].

18. ИЗ НИТРОАЛКАНОВ, НАТРИЕВОЙ СОЛИ (РЕАКЦИЯ НЕФА) И ДРУГИХ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ



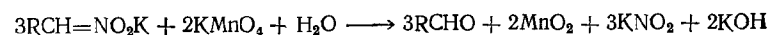
При подкислении солей первичных нитропарафинов реакция может происходить двумя путями. Действие разбавленной кислоты приводит к образованию соответствующего альдегида, в то время как с более концентрированной кислотой получается гидроксамовая кислота. В обоих случаях точно установлено, что промежуточным соединением является *аци*-форма нитропарафина [124—126]. Хотя

остальные стадии образования альдегида установлены менее точно, было высказано предположение, что реакция протекает по следующей схеме:



Эта реакция, которой посвящен обзор [124], применима к первичным нитроалканам, образующим альдегиды, и к вторичным нитроалканам, из которых образуются кетоны (гл. 11 «Кетоны», разд. А.9(ж)). Метод применяли в ряду сахаров; в этом случае соответствующий сахар и нитрометан помещают в раствор метилового спирта, содержащий метилат натрия, в результате чего образуются эпимерные *аци*-нитроспирты, выделяемые при подкислении водным раствором серной кислоты. Выходы при проведении реакции с нитроалканами составляют от 32 до 86% [126, 127], а с нитрозамещенными многоатомными спиртами они достигают 70—80% [128].

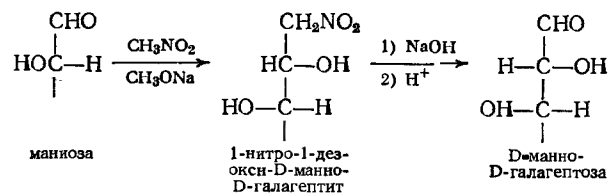
Лучшей модификацией реакции Неха является титрование нитрата калия в присутствии сульфата магния, который, по-видимому, осаждает ионы гидроксила и таким образом препятствует образованию изонитрозоната калия. В этой реакции [129] иногда необходимо применять только 70—90% теоретического количе-



чества перманганата для предотвращения окисления альдегида в карбоновую кислоту. Выходы альдегидов в виде 2,4-динитрофенилгидразонов колеблются от 68 до 97%.

а) Получение *n*-нитробензальдегида. 3 г этилнитронового эфира *n*-нитрофенилметана добавляют при перемешивании и охлаждении льдом к 60 мл 3,12 н. серной кислоты (около 10 об. % воды, 81 об. % этилового спирта и 9 об. % кислоты). Перемешиваемую смесь выдерживают 1,3 ч при 0 °С в атмосфере азота и затем 18 ч при 25 °С. После охлаждения до 0 °С добавляют 90 г льда и образовавшийся продукт экстрагируют эфиром; эфирный слой промывают водным раствором бикарбоната натрия. После дальнейшего промывания водой, высушивания и выпаривания получают 2,60 г желтого масла. При обработке 2,4-динитрофенилгидразином образуется 4,0 г (82%) 2,4-динитрофенилгидразона *n*-нитробензальдегида; после обычной очистки т. пл. 308—310 °С [126].

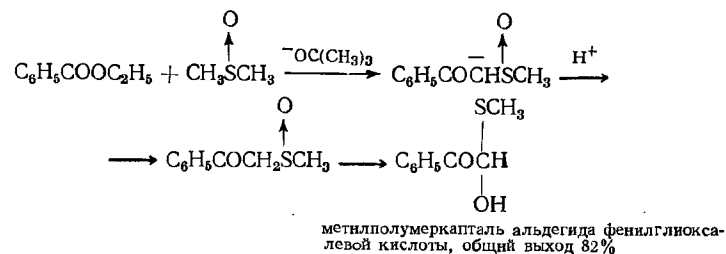
б) Другие примеры. 1) D-Манно-D-галагептоза (70% из 1 нитро-1-дезоксид-манно-D-галагептита, щелочи и кислоты) [128]



2) Бензальдегид. 4,5 ммоль калиевой соли фенолнитрометана растворяют в воде, содержащей 0,01 моля едкого кали и 0,04 моля сульфата магния. Раствор общим объемом 500 мл титруют 3,1 ммоль перманганата калия, после чего образовавшийся альдегид удаляют перегонкой с паром и выделяют в виде 2,4-динитрофенилгидразона; выход 97% [129].

19. ИЗ β -КЕТОСУЛЬФОКСИДОВ (ПЕРЕГРУППИРОВКА ПУММЕРЕРА)

Эта реакция по конечным результатам аналогична реакции Нефа, поскольку происходит внутримолекулярное окисление — восстановление [130]

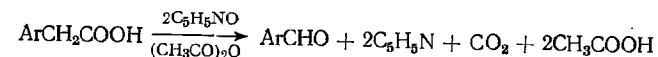


(пример а). Точный механизм реакции неизвестен. Преимущество этой реакции состоит в том, что образующийся кетосульфоксид можно, не выделяя, превратить в метилполумеркаптал при подкислении реакционной смеси.

а) Получение метилполумеркаптал альдегида фенилглиоксале-вой кислоты. 4 г калия в 100 мл *трет*-бутилового спирта охлаждают до комнатной температуры и добавляют 100 мл диметилсульфоксида. Полученный раствор перегоняют при давлении около 2 мм (температура бани 65—70 °С) до начала перегонки сульфоксида (т. кип. 43 °С). Таким образом удаляют избыток *трет*-бутилового спирта, после чего к почти твердой смеси, через которую пропускают ток азота, добавляют по каплям 15 г этилового эфира бензойной кислоты. Смесь выдерживают еще около 60 мин при комнатной температуре, после чего нагревают в вакууме около 3 мм до 60 °С в течение 1 ч; при этом выделяется еще около 20 мл растворителя. После добав-

ления 100 мл воды и экстракции полученного водного раствора 100 мл эфира получают водный слой, который подкисляют смесью 30 мл концентрированной соляной кислоты и 30 мл воды. Бесцветные кристаллы начинают образовываться через 1 ч, а через 2 дня их удаляют, промывают водой и высушивают, после чего получается 15 г (82%) указанного метилполумеркаптал, т. пл. 99—100 °С. Однократная перекристаллизация повышает температуру плавления до 101 °С [130].

20. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ИЛИ ИХ АНГИДРИДОВ



Карбоновые кислоты (или их ангидриды), содержащие два атома водорода в α -положении, можно окислить до альдегидов, в то время как кислоты, содержащие один такой атом, образуют в тех же условиях кетоны [131]. Окислителем служит N-окись пиридина, и, если используется кислота, необходимо также вводить уксусный ангидрид. Выходы как для фенилуксусной кислоты, из которой образуется альдегид, так и для дифенилуксусной кислоты, из которой получается кетон, составляют 60—70%. Реакция представляет больше теоретический, чем практический интерес, так как включает стадию как декарбоксилирования, так и окисления.

Более общее препаративное значение имеет аналогичное окисление и декарбоксилирование α -бромзамещенных кислот (пример а).

а) Получение масляного альдегида (67% в виде 2,4-динитрофенилгидразона из 50 ммоль α -бромвалериановой кислоты и 200 ммоль N-окиси пиридина при кипячении в течение 24 ч в кислой среде; при этом альдегид удаляют с азотом) [132].

1. Bayer O., in Houben-Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Vol. 7, 4th ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1954, Pt. 1.
2. Garnduff J., Quart. Rev. (London), 20, 169 (1966).
3. Kulka K., Am. Perfumer Aromat., 69, 31, Feb. 1957.
4. Ferguson L. N., Chem. Rev., 38, 227 (1946).
5. Хиккинботтом В., Реакции органических соединений, ГОНТИ, НКТП, М., 1939, стр. 113, 123.
6. Либерман С., Коннор Р., Синтезы органических соединений, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 366.
7. Morton R. A. et al., Biochem. J., 42, 516 (1948).
8. Attenburrow J. et al., J. Chem. Soc., 1952, 1094.
9. Mancera O. et al., J. Chem. Soc., 1953, 2189; J. Am. Chem. Soc., 77, 4145 (1955).
10. Harfenist M. et al., J. Org. Chem., 19, 1608 (1954).
11. Barakat M. Z. et al., J. Chem. Soc., 1956, 4685.
12. Gritter R. J., Wallace T. J., J. Org. Chem., 24, 1051 (1959).
13. Физер Л., Физер М., Реагенты для органического синтеза, т. II, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 220.
14. Epstein W. W., Sweat F. W., Chem. Rev., 67, 247 (1967).
15. Barton D. H. R. et al., J. Chem. Soc., 1964, 1855.
16. Scheit K. H., Kampe W., Angew. Chem., 77, 811 (1965).

17. Trahanovsky W. S. et al., J. Org. Chem., **32**, 2349, 3865 (1967).
18. House H. O., Modern Synthetic Reactions, W. A. Benjamin, Inc., New York, 1965, p. 88.
19. Collins J. C. et al., Tetrahedron Letters, **1968**, 3363.
20. Fuller R., Chem. Rev., **63**, 21 (1963).
21. Takaya T. et al., Bull. Chem. Soc. Japan, **41**, 1032 (1968).
22. Kaufmann H. P., Spannuth D. B., Chem. Ber., **91**, 2127 (1958).
23. Micović V. M., Mihailović M. L., Rec. Trav. Chim., **71**, 970 (1952).
24. Rees C. W., Storr R. C., Chem. Commun., **1968**, 1305.
25. Херд Ч., Мейнерт Р., Синтезы органических препаратов, [ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 424.
26. Schneider R. A., Meinwald J., J. Am. Chem. Soc., **89**, 2023 (1967).
27. Meyers C. Y., J. Org. Chem., **26**, 1046 (1961).
28. Pratt E. F., McGovern T. P., J. Org. Chem., **29**, 1540 (1964).
29. [3], **70**, 45, Aug. 1957.
30. Bergmann E. D., Shahak I., J. Chem. Soc., **1959**, 1418.
31. Зауер Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 46.
32. Bersch H. W., Mietzko A. V., Arch. Pharm., **291**, 91 (1958).
33. Smith L. I. et al., J. Org. Chem., **4**, 323 (1939).
34. Papadopoulos E. P. et al., J. Org. Chem., **31**, 615 (1966).
35. Moffatt J. G., Org. Syn., **47**, 25 (1967).
36. Traynelis V. J., Hergenrother W. L., J. Am. Chem. Soc., **86**, 298 (1964).
37. Dunbar R. E., Arnold M. R., J. Org. Chem., **10**, 501 (1945).
38. Davies R. R., Hodgson H. H., J. Chem. Soc., **1943**, 282.
39. Church J. M., Joshi H. K., Ind. Eng. Chem., **43**, 1804 (1951).
40. Дьерасси К., Органические реакции, ИЛ, М., 1953, сб. 6, стр. 235.
41. Warnhoff E. W., Reynolds-Warnhoff P., J. Org. Chem., **28**, 1431 (1963).
42. Rondestvedt C. S., Jr., J. Am. Chem. Soc., **84**, 3319 (1962).
43. Rondestvedt C. S., Mantell G. J., J. Am. Chem. Soc., **84**, 3307 (1962).
44. [3], **71**, 51, Jan. 1958.
45. Фьюзон Р. К., Мак-Кивер К. Г., Органические реакции, ИЛ, М., 1953, сб. 1, стр. 84.
46. Utzinger G. E., Ann. Chem., **556**, 50 (1944).
47. Kalir A., Org. Syn., **46**, 81 (1966).
48. Washburn L. C., Pearson D. E., unpublished results.
49. Field B. O., Grundy J., J. Chem. Soc., **1955**, 1110.
50. Хасс Г., Бендер М., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 486.
51. Klanderma B. H., J. Org. Chem., **31**, 2618 (1966).
52. Kröhnke F., Chem. Ber., **71**, 2583 (1938).
53. Reich H., Helv. Chim. Acta, **23**, 219 (1940).
54. Karrer P., Epprecht A., Helv. Chim. Acta, **24**, 1039 (1941).
55. Dean F. M. et al., J. Chem. Soc., **1961**, 792.
56. Aneja R. et al., Tetrahedron, **2**, 203 (1938); **3**, 230 (1958).
57. Shepherd D. A. et al., J. Am. Chem. Soc., **77**, 1212 (1955).
58. Lorenz O., Park C. R., J. Org. Chem., **30**, 1976 (1965).
59. Бейли Ф. С., Эруксон Р. Э., Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 61.
60. Loan L. D. et al., J. Am. Chem. Soc., **87**, 737 (1965).
61. Davies R. R., Hodgson H. H., Soc. Chem. Ind. (London), **62**, 90 (1943).
62. Pappo R. et al., J. Org. Chem., **21**, 478 (1956).
63. Дессу Р., Ньюмен М., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 70.
64. Stille J. K., Foster R. T., J. Org. Chem., **28**, 2703 (1963).
65. Knowles W. S., Thompson Q. E., J. Org. Chem., **25**, 1031 (1960).
66. Tsuji J. et al., J. Am. Chem. Soc., **86**, 4851 (1964); Tetrahedron Letters, **1963**, 1061.
67. Pearl I. A., J. Am. Chem. Soc., **70**, 1746 (1948).

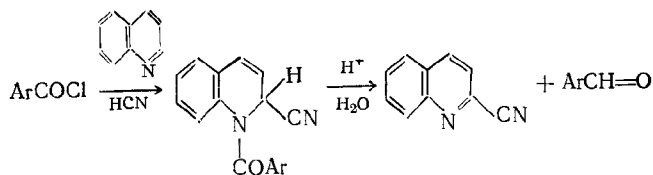
68. Henne A. L., Hill P., J. Am. Chem. Soc., **65**, 752 (1943).
69. Pappas J. J. et al., Tetrahedron Letters, **1966**, 4273.
70. Overend W. G. et al., J. Chem. Soc., **1949**, 1358.
71. Джексон Э. Л., Органические реакции, ИЛ, М., 1950, сб. 2, стр. 262.
72. Criegee R., Newer Methods of Preparative Organic Chemistry, Vol. 2, Academic Press, New York, 1963, p. 367.
73. Физер Л., Физер М., Реагенты для органического синтеза, т. III, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 220.
74. Bell R. P. et al., J. Chem. Soc., **1958**, 1696.
75. Мозеттис Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 292.
76. Buist C. J., Bunton C. A., J. Chem. Soc., **1954**, 1406.
77. Duke F. R., Bulgrin V. C., J. Am. Chem. Soc., **76**, 3803 (1954).
78. Kuhn L. P., J. Am. Chem. Soc., **76**, 4323 (1954).
79. de Vries G., Schois A., Tetrahedron Letters, **1968**, 5689.
80. Джексон Э. Л., Органические реакции, ИЛ, М., 1950, сб. 2, стр. 386.
81. Вольф Ф., Уейджлард Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 18.
82. Fuson R. C., Tan T.-L., J. Am. Chem. Soc., **70**, 602 (1948).
83. Dimant E., Banay M., J. Org. Chem., **25**, 475 (1960).
84. Davidson E. A., Carbohydrate Chemistry, Holt, Rinehart and Winston Co., New York, 1967, p. 136.
85. Whistler R. L., Yagi K., J. Org. Chem., **26**, 1050 (1961).
86. Анжиа С. Дж., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 263.
87. Snyder H. R., Demuth J. R., J. Am. Chem. Soc., **78**, 1981 (1956).
88. Scheit K. H., Kampe W., Angew. Chem., **77**, 811 (1965).
89. Анжиа С., Темас Дж., Вильсон Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 346.
90. Виберг К., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 474.
91. Angyal S. J. et al., J. Chem. Soc., **1953**, 1740.
92. Snyder H. R. et al., J. Am. Chem. Soc., **74**, 5110 (1952).
93. Angyal S. J. et al., J. Chem. Soc., **1953**, 1737.
94. Kornblum N. et al., J. Am. Chem. Soc., **81**, 4113 (1959).
95. Johnson A. P., Pelter A., J. Chem. Soc., **1964**, 520.
96. Kornblum N. et al., J. Am. Chem. Soc., **79**, 6562 (1957).
97. Kornblum N., Frazier H. W., J. Am. Chem. Soc., **88**, 865 (1966).
98. Hunsberger I. M., Tien J. M., Chem. Ind. (London), **1959**, 88.
99. Franzen V., Otto S., Chem. Ber., **94**, 1360 (1961); Franzen V., Org. Syn., **47**, 96 (1967).
100. [3], **70**, 37, Nov. 1957.
101. [3], **70**, 39, Dec. 1957.
102. Либерман С., Коннор Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 366.
- 102a. Нишимура Т., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 36.
103. Naylor J. R., J. Chem. Soc., **1952**, 4085.
104. Stairs R. A., Can. J. Chem., **42**, 550 (1964); Wheeler O. H., Can. J. Chem., **38**, 2137 (1960).
105. Tillotson A., Houston B., J. Am. Chem. Soc., **73**, 221 (1951).
106. Wheeler O. H., Can. J. Chem., **36**, 667 (1958).
107. Boon W. R., J. Chem. Soc., **1949**, S230.
108. Katz L., Hamlin W. E., J. Am. Chem. Soc., **73**, 2801 (1951).
109. Rabjohn N., Org. Reactions, **5**, 331 (1949).
110. Kaplan H., J. Am. Chem. Soc., **63**, 2654 (1941).
111. Burger A., Modlin L. R., Jr., Org. Reactions, **5**, 347 (1949).
112. Родионов В. М., Беркенгейм М. А., ЖОХ, **14**, 330 (1944).
113. Buehler C. A. et al., J. Org. Chem., **26**, 1410 (1961).
114. Teague C. E., Jr., Roe A., J. Am. Chem. Soc., **73**, 688 (1951); Baumgarten H. E., Dirks J. E., J. Org. Chem., **23**, 900 (1958).

115. Riley H. L. et al., J. Chem. Soc., 1932, 1875.
116. Рилей Х., Грей А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 507.
117. Ронзюо А., Во Т., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 106.
118. Тоустер О., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 409.
119. Forman S. E., J. Org. Chem., 29, 3323 (1964).
120. Lapworth A., J. Chem. Soc., 79, 1284 (1901).
121. Fréon P., Ann. Chim. (Paris), (11), 11, 453 (1939).
122. Sosnovsky G., J. Org. Chem., 25, 874 (1960).
123. Stiles M., Sisti A. J., J. Org. Chem., 25, 1691 (1960).
124. Noland W. E., Chem. Rev., 55, 137 (1955).
125. Hawthorne M. F., J. Am. Chem. Soc., 79, 2510 (1957).
126. Kornblum N., Brown R. A., J. Am. Chem. Soc., 87, 1742 (1965).
127. Johnson K., Degering E. F., J. Org. Chem., 8, 10 (1943).
128. Sowden J. C., Schaffer R., J. Am. Chem. Soc., 73, 4652 (1951).
129. Shechter H., Williams F. T., Jr., J. Org. Chem., 27, 3699 (1962).
130. Becker H.-D. et al., J. Am. Chem. Soc., 85, 3410 (1963).
131. Cohen T. et al., Tetrahedron Letters, 1965, 237; Rüchard C. et al., ibid., 1965, 233.
132. Cohen T., Song I. H., J. Org. Chem., 31, 3058 (1966).

Б. ВОССТАНОВЛЕНИЕ

При получении альдегидов путем восстановления используют главным образом производные кислот, такие, как хлорангидриды, амиды, нитрилы и эфиры. Внутри каждого класса имеется возможность большого выбора восстановителя — от газообразного водорода до алюмогидрида лития и гидразина, однако должно выполняться условие, чтобы восстановление останавливалось на стадии альдегида. Поэтому для таких реакций восстановления следует подбирать специальные условия, специфические катализаторы или способы получения производных, позволяющие получить значительные выходы альдегида. Приведенные двенадцать методов восстановления расположены не в порядке своей значимости; некоторые из них характерны лишь для специфических типов альдегидов, и, таким образом, возможность общего сравнения исключается. Из реакций общего типа следует обратить внимание на восстановление хлорангидридов кислот по Брауну (разд. Б.3) и на восстановление нитрилов (разд. Б.4 и Б.7), — методы, которые могут вытеснить классические способы. Восстановление нитрилов никелем Ренея и муравьиной кислотой кажется особенно привлекательным вследствие своей простоты (разд. Б.7).

1. ИЗ ХЛОРАНГИДРИДОВ КИСЛОТ ЧЕРЕЗ СОЕДИНЕНИЯ РЕЙСЕРТА



Реакции, вызывающей восстановление хлорангидрида кислоты, способствует восстановление ароматической структуры цикла. Опубликованы подробные работы, касающиеся получения альдегидов этим методом [1] и химии соединений Рейсера [2]. Ценность этого метода восстановления ограничена, так как получаемые результаты невоспроизводимы. Реакцию можно проводить как в водных, так и в безводных средах, а также в жидком сернистом ангидриде. 2-Метил-, 5-нитро-, 5-амино-, 8-диметиламино- и 8-ацетоксихинолины оказались малоприспособными для получения соединений Рейсера.

а) Получение *о*-нитробензальдегида (58% из хлорангидрида *о*-нитробензойной кислоты) [3].

б) Другие примеры. 1) *Ацетальдегид* (73%) из хлористого ацетила), *пропионовый альдегид* (36% из хлорангидрида пропионовой кислоты), *н-масляный альдегид* (62% из хлорангидрида *н*-масляной кислоты) (все альдегиды выделяют в виде *п*-нитрофенилгидразонов) [4].

2) *Коричный альдегид* (83% в виде *п*-нитрофенилгидразона из хлорангидрида коричной кислоты) [5].

2. ИЗ ХЛОРАНГИДРИДОВ КИСЛОТ ЧЕРЕЗ ЭФИРЫ ТИОСПИРТОВ



Этот синтез детально рассмотрен в литературе [6]. Хлорангидриды кислот можно превратить в эфиры тиоспиртов действием какого-либо меркаптана или алкилмеркаптида свинца. Обычно стандартный катализатор — никель Ренея W-1 или более активный — W-4 приводит к образованию спирта, но если катализатор частично дезактивирован нагреванием в ацетоне в течение 1—2 ч, то получается с удовлетворительным выходом альдегид. Этот синтез применялся в ряду углеводов [7] и стероидов [8]. Необходимость использования для восстановления большого количества никеля Ренея (около 10 ч. на 1 ч.) уменьшает пригодность этого метода.

а) Получение β -ацетоксихолон-5-аля-24 (63% из этилового эфира β -ацетокси-5-тиохоленовой кислоты) [9].

б) Получение пропионового альдегида (73% в виде комплекса с бисульфитом натрия из соответствующего эфира тиоспирта и тетраацетата альдегидо-D-рибозы (выход 22% из соответствующего эфира тиоспирта) [7].

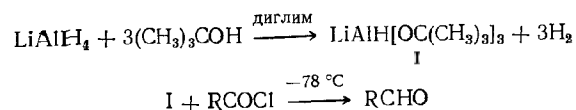
3. ИЗ ХЛОРАНГИДРИДОВ КИСЛОТ (РЕАКЦИИ РОЗЕНМУНДА И БРАУНА)



Этот метод восстановления весьма привлекателен своей простотой [10]. Хлорангидрид кислоты (10 ч.) растворяют

в каком-нибудь растворителе, например толуоле, и пропускают водород через нагретый раствор, содержащий 1 ч. 5%-ного палладия на сульфате бария, до тех пор, пока из раствора не выделится теоретическое количество хлористого водорода. Дальнейшее восстановление альдегида в спирт можно предотвратить, используя «регуляторы», приводящие к дезактивированию палладия. Хотя предлагалось большое число регуляторов, в настоящее время наибольшее применение находит тетраметилтиомочевина (около 2 мг/г катализатора) [11]. По-видимому, образуется какой-то сульфид палладия. Тем не менее оказалось, что регулятор необходим не всегда и что «сверхвосстановление» можно предотвратить, поддерживая температуру раствора минимальной, необходимой для выделения хлористого водорода. Хлорангидриды алифатических двухосновных кислот не образуют альдегидов с хорошими выходами, так же как и хлорангидриды кислот, имеющие тенденцию к выделению окиси углерода, например хлорангидрид трифенилуксусной кислоты.

Метод Брауна и Субба Рао, хотя в нем используются иные реагенты, по применению аналогичен восстановлению по Розенмунду [12]



Эта операция проста, и выход составляет около 60—90% с хлорангидридами ароматических, ненасыщенных или гетероциклических кислот с такими разными заместителями, как нитро-, циан- и карбоксигруппы. Выходы из хлорангидридов алифатических кислот колеблются от 40 до 60%. Хотя для получения лучшего результата три водородных атома алюмогидрида лития необходимо заметить на *трет*-бутиловый спирт, выходы, по-видимому, не зависят строго от точного соблюдения стехиометрии.

Два изложенных метода восстановления — реакция Розенмунда и реакция Брауна — Субба Рао, — без сомнения, являются превосходными методами получения альдегидов, если принимать во внимание все аспекты синтеза, особенно способы выделения продуктов.

Недавно было показано, что гидрид три-*n*-бутилолова восстанавливает галогенангидриды кислот до альдегидов и эфиров при комнатной температуре; при этом альдегиды иногда образуются с высоким выходом [13].

а) Получение β-нафтойного альдегида (по реакции Розенмунда, выход 74—81% из хлорангидрида соответствующей кислоты, водорода, палладия на сульфате бария и сернокислого хинолина в качестве регулятора) [14]; о приготовлении катализатора см. [15].

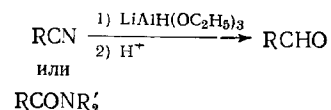
б) Получение терефталевого альдегида (реакция Брауна — Субба Рао). 1,2 моля *трет*-бутилового спирта добавляют по каплям через капельную воронку с постоянной скоростью в течение 1 ч к пе-

ремешиваемому раствору 0,4 моля LiAlH_4 в 150 мл диглима. Образующийся в результате трибутоксиналюмогидрид лития охлаждают до -78°C и добавляют к нему в течение 2 ч 0,2 моля хлорангидрида терефталевой кислоты в 200 мл диглима. После разбавления и перекристаллизации из воды получают 77% терефталевого альдегида, т. пл. $114\text{—}115^\circ\text{C}$ [12].

в) Другие примеры восстановления по Розенмунду. 1) *Альдегид мезитиленкарбоновой кислоты (2,4,6-триметилбензальдегид)* (70—80% из хлорангидрида соответствующей кислоты) [16].

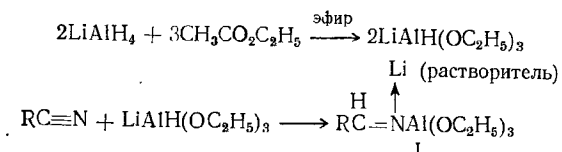
2) *Бензальдегид* (почти количественный выход из хлорангидрида соответствующей кислоты) [17].

4. ИЗ НИТРИЛОВ, АМИДОВ, АЦИЛПИРАЗОЛОВ ИЛИ ИМИДАЗОЛОВ



Опубликовано так много работ, посвященных восстановлению нитрилов, что трудно решительно утверждать, какой из методов является наилучшим. Возможно, следует выбрать изящный синтез Брауна и сотрудников (пример а). Выходы ароматических и гетероциклических альдегидов в этом случае равны или превышают выходы, получаемые другими методами, и, кроме того, выходы алифатических альдегидов оказываются хорошими в отличие от низких или нулевых выходов при других способах восстановления. Единственной отрицательной стороной метода Брауна в настоящее время оказывается то обстоятельство, что он настолько нов, что пока еще трудно говорить об ограничениях в его применении.

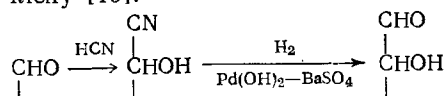
Так же, как и для восстановления хлорангидридов кислот три-*трет*-бутоксиналюмогидридом лития (разд. Б.3), для нитрилов требуется менее объемистый и, возможно, более активный восстанавливающий агент. Поэтому был выбран триэтоксиналюмогидрид лития, образующийся *in situ* при добавлении этилацетата к алюмогидриду лития



Присутствие небольшого количества диэтоксиналюмогидрида лития, не прореагировавшего с этилацетатом, не уменьшает выхода. Атом лития, присоединяющийся к азоту, по-видимому, ингибирует дальнейшее присоединение гидрид-иона, так что промежуточно образующееся соединение I не восстанавливается в спирт. Для успеш-

ного восстановления важен не только ион лития, но и природа растворителя: так, в эфире выходы выше, чем в тетрагидрофуране или диглиме [18].

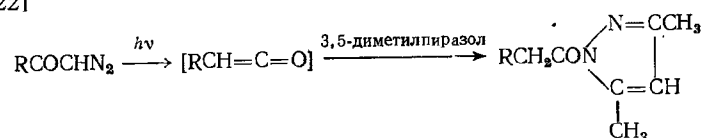
Для восстановления нитрилов сахаров применялись другие восстановители, кроме гидридов. Приведенные ниже уравнения иллюстрируют, каким путем можно перейти к следующему, более высокомолекулярному члену [19]:



Техника выделения имеет сравнительно большое значение, поэтому необходимо обратиться к оригинальной литературе по поводу деталей эксперимента. Приведенный выше метод можно также применять при восстановлении аминокислот [20].

Успешное применение триэтоксисилимогидрида лития для восстановления нитрилов позволяет надеяться, что удастся с его помощью получить альдегиды из N,N-диметиламинов; можно предполагать, что такой метод заменит другие методы восстановления амидов, как это описано Мосеттигом [21]. Однако необходимо отметить, что были достигнуты отличные результаты в синтезах полисопряженных альдегидов, таких, как $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}=\text{CH})_n\text{CHO}$, где $n = 2, 4$ и 6, из соответствующих амидов и стехиометрических количеств LiAlH_4 .

Алюмогидрид лития без дезактивирования спиртами можно использовать при восстановлении ацилпиразолов (пример в.1) или ацилимидазолов (пример в.2). Ацилпиразолы получают простым ацилированием пиразолов или из промежуточных кетенов и пиразолов [22]



Восстановление ацилимидазолов заслуживает внимания как средство превращения в альдегиды дорогостоящих кислот.

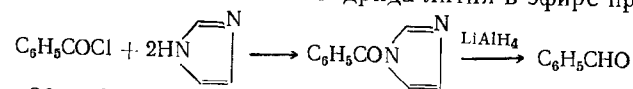
а) Получение капронового альдегида из капронитрила. 0,3 моля алюмогидрида лития растворяют в 300 мл безводного эфира в атмосфере азота. К перемешиваемому раствору добавляют в течение 75 мин 0,45 моля этилацетата, поддерживая температуру 3—7 °С, и продолжают перемешивание еще 30 мин. После этого к раствору при перемешивании и температуре —10 °С добавляют в течение 5 мин 0,3 моля капронитрила. Смесь густеет при повышении температуры до 12 °С; ее перемешивают еще 50 мин при 3 °С. Затем смесь разлагают 300 мл 5н. серной кислоты и экстрагируют эфиром. Очищенный и высушенный эфирный экстракт перегоняют на колонке

Вигре диаметром 30 см, в результате чего получается 16,6 г (55%) капронового альдегида, т. кип. 51—55 °С/53—55 мм, n_D^{20} 1,4042 [18].

б) Получение альдегида циклогексанкарбоновой кислоты из N,N-диметиламида циклогексанкарбоновой кислоты. Готовят триэтоксисилимогидрид лития (0,375 моля), как описано в примере а. К перемешиваемому при температуре ледяной бани шламму добавляют с максимальной скоростью, не вызывающей слишком энергичного кипения эфира, 0,375 моля N,N-диметиламида циклогексанкарбоновой кислоты. Реакционную смесь перемешивают еще 1 ч и обрабатывают, как описано в примере а; получают альдегид с т. кип. 74—78 °С/20 мм, n_D^{20} 1,4499, выход 78% [23].

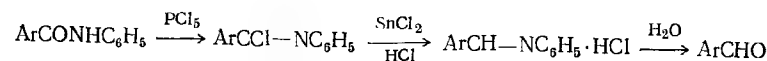
в) Другие примеры. 1) 4-Метилфенилацетальдегид. 0,01 моля 1-(4-метилфенилацетил)-3,5-диметилпиразола в 80 мл абсолютного эфира обрабатывают при перемешивании при 0 °С 0,0033 моля алюмогидрида лития, добавляемого порциями; смесь перемешивают при 0 °С в течение 10 ч и гидролизуют 20 мл 2 н. серной кислоты. Образовавшийся эфирный слой отделяют, а водный слой еще дважды экстрагируют порциями эфира по 30 мл. Очищенный эфирный экстракт дает 1 г (76%) масла, из которого получают 2,4-динитрофенилгидразон, плавящийся при 131 °С с разложением [22].

2) Бензальдегид (77% из 1 моля хлористого бензоила и 2 молей имидазола в тетрагидрофуране при 25 °С и восстановлении образовавшегося амида 0,25 моля алюмогидрида лития в эфире при —20 °С



в течение 30—60 мин) [24].

5. ИЗ АНИЛИДОВ КИСЛОТ ЧЕРЕЗ СООТВЕТСТВУЮЩИЙ ИМИДОХЛОРИД И АНИЛ (РЕАКЦИЯ ЗОННА — МЮЛЛЕРА)



Опубликован довольно подробный обзор [25], посвященный этому методу. Он не применим к простым алифатическим анилидам, так как получающиеся имидохлориды быстро превращаются в соответствующие енамины. α,β -Ненасыщенные анилиды образуют альдегиды с выходом 92%. Хотя обычно в качестве восстановителя применяется хлорид олова(II), он не используется для восстановления алифатических α,β -ненасыщенных анилидов. В таких случаях его заменяют хлоридом хрома(II), хотя и этот реактив не всегда дает удовлетворительные результаты. По-видимому, необходимы некоторые дополнительные исследования методов получения и использования этого реагента.

Этот синтез наиболее широко используется в ароматическом ряду при наличии заместителей, не затрагиваемых пятихлористым фос-

фором или хлоридом олова(II). В таких случаях выходы обычно хорошие. В ряду гетероциклов присоединение хлористого водорода к имидохлориду иногда приводит к образованию амина, а не желаемого анида.

Анилиды можно получать из арилмагнийбромидов и фенилизотиоцианата по методу, в котором в качестве исходного соединения используется бромистый арил (пример 6.1). Так как имидохлориды образуются в качестве промежуточных соединений в бекмановской перегруппировке бензофеноноксимов под действием пятихлористого фосфора, оксимы также можно использовать в качестве исходных соединений при синтезе альдегидов (пример 6.3).

а) **Получение коричневого альдегида** (92% из соответствующего анилида) [26].

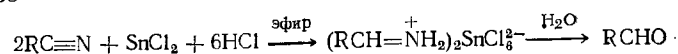
б) **Другие примеры.** 1) *о-Толуиловый альдегид* (62—70% из *о*-толуанилида, который получают из бромистого *о*-толилмагния и фенилизотиоцианата) [27].

2) *Фенантрен-3-альдегид* (85% из соответствующего анилида) [28].

3) *1,2,3,4-Тетрагидрофенантрен-9-альдегид* [68% из оксима 9-бензоил-1,2,3,4-тетрагидрофенантрена и пятихлористого фосфора с последующим восстановлением хлоридом олова(II)] [29].

6. ИЗ НИТРИЛОВ ЧЕРЕЗ ИМИДОХЛОРИДЫ И АНИЛЫ (РЕАКЦИЯ СТЕФЕНА)

Эта реакция хотя и значительно более многосторонняя, чем реакция Зонна — Мюллера (разд. Б.5), имеет с ней некоторое сходство



Опубликован подробный обзор [30], посвященный этой реакции, но относительно некоторых экспериментальных условий пока еще нет единого мнения. Ароматические нитрилы дают отличные выходы, особенно если в качестве растворителя использовать не этилформиат или этилацетат, а эфир. Сложные эфиры растворяют исходные вещества и позволяют довольно эффективно осаждать комплекс хлоргидрата имина с хлоридом олова(II), что приводит к завершению реакции [31]. Для алифатических альдегидов, судя по опубликованным данным, получаются низкие выходы, но имеются указания, что при проведении восстановления в безводной среде с большим избытком хлорида олова(II) (молярное отношение 7 : 1) и при длительном времени взаимодействия (7 дней) выход достигает 55—67% [32]. Обычно принимают, что безводные условия являются наилучшими, возможно, вследствие того, что имидоэфиры, вероятно образующиеся при расщеплении простых эфиров или в результате обмена сложных эфиров в воде, инертны по отношению к восстано-

влению в условиях реакции Стефена. Однако советские исследователи сумели преодолеть непостоянство качества безводного хлорида олова(II), получающегося в результате дегидратации гидрата хлорида олова(II) уксусным альдегидом, проводя дегидратацию в вакуум-эксикаторе над концентрированной серной кислотой.

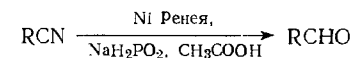
а) **Получение альдегида β-нафтойной кислоты** [73—80% из соответствующего нитрила и хлорида олова(II), дегидратированного уксусным ангидридом] [33].

б) **Получение изовалерианового альдегида.** 7 ммоль безводного хлорида олова(II), обезвоженного в вакуум-эксикаторе над серной кислотой, в 7 мл абсолютного эфира насыщают хлористым водородом до образования двух слоев. Добавляют 1 ммоль нитрила изовалериановой кислоты и снова пропускают через раствор хлористый водород до насыщения. Через 7 дней эфир и кислоту удаляют из смеси отгонкой в вакууме водоструйного насоса. Остаток растворяют в 100 мл воды и перегоняют с паром; из водного дистиллята выделяют изовалериановый альдегид с выходом 61—64% [32].

в) **Другие примеры.** 1) *4-Метилтиазол-5-альдегид* (40% из соответствующего цианида) [34].

2) *Альдегид α-нафтойной кислоты* (20% из соответствующего нитрила, используя в качестве растворителя этилацетат; реакция, по-видимому, в большей степени зависит от стерических эффектов, чем восстановление по Зонну — Мюллеру, как, по крайней мере, об этом свидетельствует выход) [31].

7. ИЗ НИТРИЛОВ, НИКЕЛЯ РЕНЕЯ И ВОССТАНАВЛИВАЮЩИХ АГЕНТОВ



Этот синтез более широко применяется для получения ароматических альдегидов. Никель Реня, по-видимому, играет в нем двойную роль: он приводит к выделению водорода из водного раствора гипофосфита натрия и действует как катализатор. Процедура очень проста, так как не требует ни специальной аппаратуры, ни нагревания. Других продуктов восстановления, кроме альдегида, не образуется. Выходы обычно удовлетворительные, хотя некоторые типы соединений, такие, как нитроцианиды, не восстанавливаются [35]. Недавно для осуществления этой реакции был использован никель Реня в муравьиной кислоте (пример 6.2). Метод чрезвычайно прост. Третий метод восстановления нитрилов никелем Реня включает использование гидразина, но промежуточный азин выделяют и его следует гидролизовать в альдегид на второй стадии (разд. Б.8).

а) **Получение бензальдегида.** 1 г бензонитрила и 2 г гидрата гипофосфита натрия в 29 мл смеси вода — уксусная кислота — пиридин в отношении 1 : 1 : 2 (если нужно, для увеличения раствори-

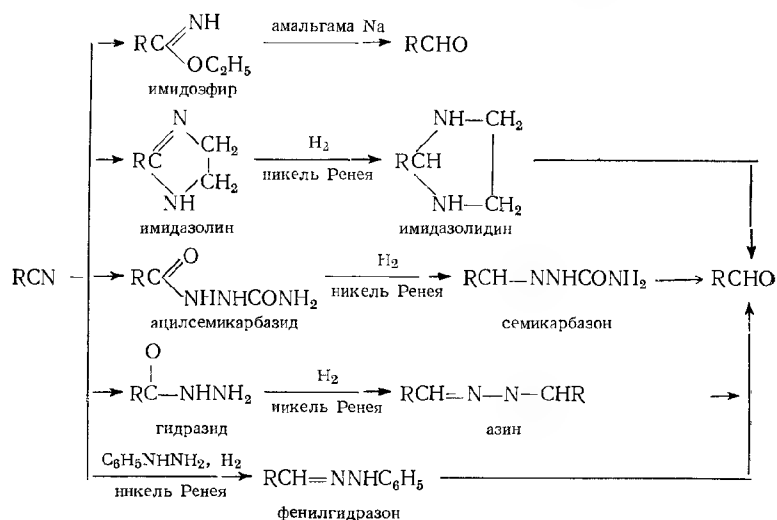
мости добавляют больше уксусной кислоты) обрабатывают 0,3—0,4 г никеля Ренея и перемешивают при 40—45 °С около 1 ч. Катализатор отфильтровывают и промывают теплым водным раствором спирта. Объединенные фильтраты обрабатывают обычным способом 2,4-динитрофенилгидразином и получают 2,4-динитрофенилгидразон бензальдегида с выходом 90% [35].

б) Другие примеры. 1) *β-Нафталальдегид* (90% из соответствующего нитрила) [35].

2) *n-Хлорбензальдегид* (количественный выход неочищенного продукта из соответствующего нитрила и равного по весу количества никеля Ренея при нагревании в течение 1 ч обратным холодильником в 75%-ном водном растворе муравьиной кислоты) [36].

8. ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ НИТРИЛОВ (ИМИДОЭФИРОВ, ИМИДАЗОЛИНОВ, СЕМИКАРБАЗИДОВ И ГИДРАЗИДОВ)

Хотя могут быть использованы непосредственно промежуточные соединения, перечисленные в приведенной ниже схеме, более удобно получать эти соединения *in situ* из соответствующих нитрилов.



Сначала цианид превращают в имидоэфир, который восстанавливают амальгамой натрия в присутствии фенилгидразина, а образующийся фенилгидразон гидролизуют в альдегид [37]. Фенилгидразином можно заменить семикарбазид, но не анилин. В более поздней работе на цианид действовали солянокислым семикарбазидом или дианилиноэтаном и восстанавливали смесь водородом в присутствии никеля Ренея [38]. Промежуточные амидины и имиды

золины также восстанавливают, используя натрий и этиловый спирт в жидком аммиаке [39]. Метод с промежуточным образованием азидов кажется особенно привлекательным из-за простоты проведения, однако метод с промежуточным образованием семикарбазидов может в некоторых случаях превосходить его благодаря легкости выделения семикарбазона. Выходы альдегида достигают 90% при превращении 1 моля алифатического или ароматического нитрила и 4 молей фенилгидразина сначала в фенилгидразон (гидрированием в присутствии никеля Ренея), который затем гидролизуют концентрированной соляной кислотой [40].

Прямое получение альдегидов восстановлением нитрилов никелем Ренея и различными восстановителями рассмотрено в разд. Б.7.

а) Получение бензальдегида. 7,3 г 2-фенилимидазолина [40а] в 20 мл этилового спирта и 100 мл жидкого аммиака восстанавливают, добавляя 2,3 г натрия. Затем добавляют 100 мл воды и после отстаивания в течение ночи отделяют кристаллы с т. пл. 53—54 °С. Их растворяют в 25 мл 2 н. соляной кислоты и отделяют полученное масло. Превращение в семикарбазон бензальдегида дает 6,12 г (75%) вещества, т. пл. 221 °С [41].

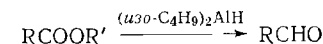
б) Получение азина *o*-бензилбензальдегида. 1 г *o*-бензилбензонитрила, 0,5 г никеля Ренея, 10 мл 85%-ного гидразингидрата и 50 мл этилового спирта нагревают при 50—55 °С до прекращения выделения аммиака. Катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют до начала появления кристаллов азина. Для четырех различных нитрилов выходы составляли 88—91% [42].

в) Другие примеры. 1) *Фенилацетальдегид* (более 70% в виде семикарбазона из бензилцианида) [43].

2) *м-Метоксибензальдегид* (94% в виде 2,4-динитрофенилгидразона из 2-*м*-метоксифенилимидазолина) [39].

3) *Семикарбазон 3-индолацетальдегида* (68% из соответствующего нитрила, солянокислого семикарбазид, никеля Ренея и ацетата натрия) [44].

9. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ, ЛАКТОНОВ ИЛИ ОРТОЭФИРОВ



Для превращения сложных эфиров в альдегиды применяли различные восстанавливающие агенты, такие, как диизобутилалюминийгидрид и диизобутилалюминийдигидрид натрия [45], алюмогидрид натрия [46] и *трис-(трет-бутокси)алюмогидрид* лития [47]. Диизобутилалюминийгидрид (предпочтительно в толуоле или гексане при —70 °С) дает с рядом алифатических и ароматических эфиров выходы 48—90%, иногда в виде 2,4-динитрофенилгидразона. Для трех эфиров, восстановленных диизобутилалюминийдигидридом натрия в эфирном растворе при —70 °С, наблюдались выходы от 60 до 80%. Алюмогидрид натрия с рядом алифатических и ароматических эфи-

ров в тетрагидрофуране или смеси тетрагидрофурана и гидразина при температуре от -45 до -65°C образует 2,4-динитрофенилгидразоны с выходом 25—88%. Выходы несколько лучше для алифатических альдегидов, чем для ароматических. *трис-(трет-Бутокси)-алюмогидрид лития* — настолько мягкий восстановитель, что он не оказывает заметного действия на сложные эфиры алкилов и многие другие группы, легко восстанавливаемые алюмогидридом лития. Однако, кроме хлорангидридов кислот, он действует на многие сложные фениловые эфиры с образованием альдегидов, если растворы эфира в тетрагидрофуране при 0°C обрабатывать гидридом металла. Выходы со сложными фениловыми эфирами составляют от 33 до 77%, за исключением фенилового эфира циклопропилкарбоновой кислоты и фенилового эфира бензойной кислоты, которые не претерпевают изменений. Таким образом, оказывается возможным избирательно восстановить карбоксильные группы кислот через хлорангидриды кислот или фениловые эфиры. Хотя первый путь обычно следовало бы предпочесть, возможны случаи, в которых хлорангидриды кислот неприменимы.

Восстановление перфторированных сложных эфиров в перфторированные альдегиды при 70°C можно осуществить при помощи алюмогидрида лития [48] (пример в.1). По-видимому, перфторированные альдегиды не подвергаются восстановлению в этих условиях из-за своей склонности к образованию сольватов.

Лактоны (пример в.2) и ортоэфиры (пример в.3) можно восстанавливать стехиометрическими количествами алюмогидрида лития, но в ряду сахаров лактоны чаще восстанавливают амальгамой натрия (пример в.4).

а) Получение ацетальдегида. К 40 ммольям фенилацетата в 10 мл тетрагидрофурана добавляют при перемешивании при 0°C 30 мл раствора тетрагидрофурана, содержащих 40 ммольей *трис-(трет-бутокси)-алюмогидрида лития*. Используют абсолютные реагенты и реакцию проводят в атмосфере азота. Через 4 ч, когда весь гидрид прореагирует, выделяют ацетальдегид в виде 2,4-динитрофенилгидразона с выходом 70%, т. пл. 145°C [47].

б) Получение β -фенилпропионового альдегида (88% в виде 2,4-динитрофенилгидразона из метилового эфира гидрокоричной кислоты и алюмогидрида натрия в тетрагидрофуране при температуре от -45 до -65°C) [46].

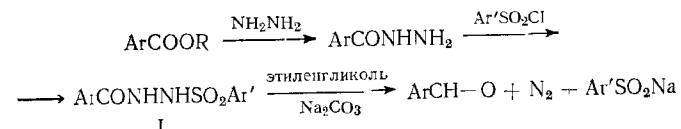
в) Другие примеры. 1) *Трифторуксусный альдегид* (71% из этилового эфира трифторуксусной кислоты и алюмогидрида лития в эфире при -70°C) [48].

2) *α -Метил- β -оксипропионовый альдегид* (64% из 0,1 моля соответствующего лактона и примерно 0,025 моля LiAlH_4 в тетрагидрофуране при -10°C) [49].

3) *Диметилацеталь β -метилмеркаптопропионового альдегида* (97% из соответствующего ортоэфира и 0,25 мол. экв. алюмогидрида лития в бензоле при нагревании) [50].

4) *Арабиноза* (56% из лактона арабинозы в воде при pH 3—3,5 и температуре 5— 10°C с 2,5—3 экв 2,5%-ной амальгамы натрия) [51].

10. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ЧЕРЕЗ АЦИЛАРИЛСУЛЬФОНИЛГИДРАЗИДЫ (РЕАКЦИЯ МАК-ФАДЕНА И СТИВЕНСА)



В результате сульфирования получается соединение I, достаточно кислотное для образования аниона, который легко разлагается на газообразный азот, соль сульфоновой кислоты и соответствующий альдегид. Опубликован обзор [52], посвященный этому методу синтеза. Хорошие выходы получают из эфиров бензойной кислоты, удовлетворительные — из эфиров гетероциклических кислот, а в случае эфиров алифатических кислот выходы очень низкие. В настоящее время установлено, что низкие выходы в случае эфиров алифатических кислот являются следствием альдольной конденсации алифатических альдегидов в щелочной среде [53]. Например, триметилуксусный альдегид, не имеющий активной метиленовой группы, можно получить с выходом 40% при кратковременном выдерживании (30 с) соответствующего тозилацилгидразида в среде карбоната натрия — этиленгликоля. Недавно [54] (пример б.4) этот выход был повышен до 50% удалением альдегида по мере образования. Твердые вещества, такие, как измельченное стекло, могут слегка увеличивать выход, понижая температуру пиролиза в этиленгликоле [55].

В некоторых случаях оказалось возможным исключить стадию сульфирования в приведенной выше реакции, непосредственно превращая ацилгидразид в соответствующий альдегид окислением в щелочной среде [56, 57].

а) Получение бензальдегида (70% из гидразида бензойной кислоты) [58]; см. также [55].

б) Другие примеры. 1) *4-Амино-2-метилпиримидин-5-альдегид* (44% из гидразида соответствующей кислоты) [59].

2) *Никотиновый альдегид* (60—70% из гидразида никотиновой кислоты) [55, 57].

3) *Альдегид апокамфан-1-карбоновой кислоты* (60% из тозилацилгидразида при нагревании в течение 30 с в этиленгликоле с карбонатом натрия) [53].

4) *Триметилуксусный альдегид* (50% из *n*-толуолсульфонилгидразида триметилуксусной кислоты при медленном добавлении к нагреваемому раствору этиленгликоля, содержащему 1 экв воды и 2 экв едкого натра. Летучий альдегид собирают по мере образования.

Одновременно образуется около 16% неопентилового спирта и 14% триметилуксусной кислоты. В аналогичных условиях из тозилгидразида масляной кислоты получают 10% масляного альдегида; более низкий выход, по-видимому, получается вследствие присутствия в альдегиде α -водородных атомов) [54].

11. ИЗ КИСЛОТ



Хотя эта реакция применяется нечасто, такое восстановление можно осуществить амальгамой натрия (пример а) или высокотемпературной реакцией с муравьиной кислотой или ее солями (примеры б.1, б.2 и б.3).

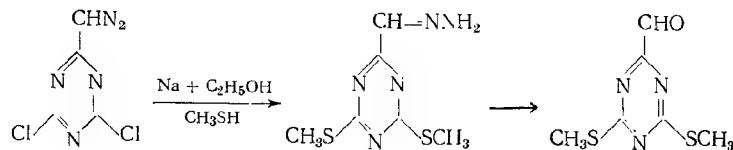
а) **Получение салицилового альдегида.** 15 г салициловой кислоты, 18 г *n*-толуидина (который впоследствии образует с альдегидом основание Шиффа) и карбонат натрия в количестве, достаточном для нейтрализации, растворяют в 1 л горячей воды. Затем к раствору добавляют при комнатной температуре 15 г борной кислоты и 250 г хлористого натрия. К смеси при перемешивании постепенно добавляют 2%-ную амальгаму натрия (330–430 г), поддерживая кислотность раствора добавлением борной кислоты. Реакцию заканчивают, когда при подкислении аликвотной части не выпадает осадка салициловой кислоты. Смесь подкисляют, перегоняют с паром и получают 7,5 г салицилового альдегида [60]; об использовании бисульфата натрия вместо *n*-толуидина см. [61].

б) **Другие примеры.** 1) *n*-Изопропил- α -метилгидрокориичный альдегид. Трубку из высококачественного стекла пирекс длиной 1 м и шириной 50 мм заполняют гранулированной пемзой, содержащей окись марганца. Смесь паров 600 г муравьиной кислоты и 400 г *n*-изопропил- α -метилгидрокориичной кислоты пропускают в течение 1 ч через эту трубку при 360 °С. Пары конденсируют на выходе и фракционируют; при этом выделяют около 80% соответствующего альдегида, т. кип. 119 °С/6 мм [60].

2) **Лауриновый альдегид** (31% конверсии; выход 90% в расчете на кислоту из лауриновой и муравьиной кислот с окисью титана в трубке Кариуса) [62].

3) **Стеариновый альдегид** (19% из 3 ч муравьинокислого марганца и 1 ч. стеарата марганца; выход в ряду алифатических кислот колеблется от 19 до 60%) [63].

12. ИЗ ДИАЗОАЛКАНОВ



Этот синтез, включающий специфический процесс восстановления производных диазометана, успешно применялся для получения альдегидов *симм*-триазинов, которые нельзя синтезировать стандартными методами. Диазосоединения получают, действуя на хлорангидрид циануровой кислоты диазометаном [64]. В щелочной или нейтральной среде, предпочтительно с низшими алкилтиоспиртами в спирте, диазосоединение можно восстановить натрием при 0 °С до соответствующего гидразона, который действием 2,4-динитробензальдегида можно превратить в соответствующий альдегид [65]. В первой стадии выходы хорошие, а во второй — низкие.

а) **Получение альдегида 4,6-бис-(тиометил)-симм-триазин-2-карбоновой кислоты.** 1) **Гидразон альдегида 4,6-бис-(тиометил)-симм-триазин-2-карбоновой кислоты.** 47,5 г 2-диазометил-4,6-дихлор-симм-триазина перемешивают при 0 °С в растворе 11,5 г натрия в 500 мл абсолютного этилового спирта и 100 г метилмеркаптана. После перемешивания этой смеси при комнатной температуре в течение 1 дня осадок отфильтровывают и экстрагируют 5 раз горячим этиловым спиртом. После стояния из экстракта при –20 °С кристаллизуется 35 г гидразона. Еще 11,5 г гидразона можно получить, концентрируя маточный раствор и охлаждая концентрат. Общий выход 87,5%. После перекристаллизации из водного ацетона получают желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 179–181 °С.

2) **Альдегид 4,6-бис-(тиометил)-симм-триазин-2-карбоновой кислоты.** 13 г соответствующего гидразона и 24 г 2,4-динитробензальдегида кипятят 15 ч в смеси 200 мл этилового спирта и 10 мл воды. После охлаждения отфильтровывают азид динитробензойной кислоты и удаляют растворитель при пониженном давлении, в результате чего получают темный маслянистый осадок, который экстрагируют лигроном. После выдерживания этого экстракта в течение нескольких дней при –25 °С в осадок выпадает 5,05 г (33,4%) белых кристаллов полуэтилацетата. Двукратная возгонка при температуре от 70 до 120 °С и давлении 0,5 мм дает 3,4 г (28%) свободного альдегида желтого цвета, т. пл. 102–102,5 °С [65].

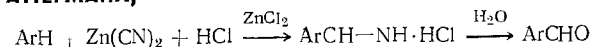
1. Mozemmler Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 288.
2. McEwen W. E., Cobb R. L., Chem. Rev., 55, 511 (1955).
3. Mozemmler Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 292.
4. Grosheintz J. M., Fischer H. O. L., J. Am. Chem. Soc., 63, 2021 (1941).
5. Wittig G. et al., Ann. Chem., 577, 1 (1952).
6. Mozemmler Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 297.
7. Wolfrom M. L., Karabino J. V., J. Am. Chem. Soc., 68, 1455 (1946).
8. McIntosh A. V., Jr., et al., J. Am. Chem. Soc., 70, 2955 (1948).
9. Mozemmler Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 300.
10. Mozemmler Э., Мозинго Р., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, стр. 337.
11. Affrossman S., Thomson S. J., J. Chem. Soc., 1962, 2024.
12. Brown H. C., Subba Rao B. C., J. Am. Chem. Soc., 80, 5377 (1958).
13. Kuivila H. G., Walsh E. J., Jr., J. Am. Chem. Soc., 88, 571 (1966).
14. Гершберг Э., Кейсон Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 328.

15. Мозинго Р. Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 409.
16. Барнес Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 16.
17. Weygand C., Meusel W., Chem. Ber., **76**, 503 (1943).
18. Brown H. C., Garg C. P., J. Am. Chem. Soc., **86**, 1085 (1964).
19. Kuhn R., Klesse P., Chem. Ber., **91**, 1989 (1958).
20. Kuhn R., Kirschenlohr W., Ann. Chem., **600**, 115, 126 (1956).
21. Мозеттис Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 324.
22. Ried W. et al., Ann. Chem., **642**, 121 (1961).
23. Brown H. C., Tsukamoto A., J. Am. Chem. Soc., **86**, 1089 (1964).
24. Staab H. A., Angew. Chem., Intern. Ed. Engl., **1**, 351 (1962).
25. Мозеттис Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 310.
26. Мозеттис Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 313.
27. Уильямс Дж., Виттен И., Крицкий Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 484.
28. Мозеттис Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 316.
29. Coleman G. H., Pyle R. E., J. Am. Chem. Soc., **68**, 2007 (1946).
30. Мозеттис Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 316.
31. Stephen T., Stephen H., J. Chem. Soc., **1956**, 4695.
32. Шемякин М. М., Майминд В. И., Токарев Б. В., Карнов В. И., ЖОХ, **28**, 978 (1958).
33. Уильямс Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 331.
34. Мозеттис Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 323.
35. Backeberg O. G., Staskun B., J. Chem. Soc., **1962**, 3961.
36. Van Es T., Staskun B., J. Chem. Soc., **1965**, 5775.
37. Hente F., Chem. Ber., **35** 3039 (1902); **38**, 1362 (1905).
38. Plönering H., Wurst G., Chem. Ber., **88**, 1956 (1955).
39. Birch A. J. et al., Chem. Ind. (London), **1954**, 1559.
40. Gaiße A., Pollaud R., Compt. Rend., **252**, 1339 (1961); **254**, 496 (1962).
41. Oxley P., Short W. F., J. Chem. Soc., **1947**, 497.
42. Birch A. J. et al., Austr. J. Chem., **7**, 256 (1954).
43. Zujas W. W., Jr., Denk R. H., J. Org. Chem., **27**, 3716 (1962).
44. Plönering H., Wurst G., Angew. Chem., **67**, 156 (1955).
45. Coker J. N., Chem. Eng. News, **39**, 18, 54, Sept. 1961.
46. Zakharkin L. I., Khorlina I. M., Tetrahedron Letters, No. **29**, 2087 (1963).
47. Weissman P. M., Brown H. C., J. Org. Chem., **31**, 283 (1966).
48. Pierce O. R., Kane T. G., J. Am. Chem. Soc., **76**, 300 (1954).
49. Arth G. E., J. Am. Chem. Soc., **75**, 2413 (1953).
50. Claus C. J., Morgenstau J. L., Jr., J. Am. Chem. Soc., **73**, 5005 (1951).
51. Sandstorm W. M. et al., J. Am. Chem. Soc., **69**, 915 (1947).
52. Мозеттис Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 302.
53. Sprecher M. et al., J. Org. Chem., **26**, 3664 (1961).
54. Babad H. et al., Tetrahedron Letters, **1966**, 2927.
55. Newman M. S., Caillich E. G., Jr., J. Am. Chem. Soc., **80**, 862 (1958).
56. Kalb L., Gross O., Chem. Ber., **59**, 727 (1926); Niemann C., Hays J. T., J. Am. Chem. Soc., **65**, 482 (1943).
57. Wingfield H. N. et al., J. Am. Chem. Soc., **74**, 5796 (1952).
58. Мозеттис Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 304.
59. Мозеттис Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 305.
60. Kulka K., Am. Perfumer Aromat., **70**, 47, Sept. 1957.
61. Weil H., Ostermeier H., Chem. Ber., **54**, 3217 (1921).
62. Davies R. R., Hodgson H. H., J. Chem. Soc., **1943**, 84.
63. Mastagli P. et al., Compt. Rend., **248**, 1830 (1959).
64. Grundmann C., Kober E., J. Am. Chem. Soc., **79**, 944 (1957).
65. Kober E., Grundmann C., J. Am. Chem. Soc., **80**, 5547 (1958).

В. РЕАКЦИИ ФРИДЕЛЯ — КРАФТСА

Прямое введение альдегидной группы в ароматическое ядро — наиболее широко используемая и важная реакция; эта реакция подробно обсуждена в недавно опубликованной работе [1]. Классическими методами являются методы Гаттермана (разд. В.1) и Гаттермана — Коха (разд. В.2), однако более современные способы, такие, как применение смеси хлорокиси фосфора и диметилформамида (разд. В.6) и дихлорметилового эфира (разд. В.4), проще и, по-видимому, лучше старых методов. Более того, показано, что система фтористый формил — трехфтористый бор также может успешно применяться в качестве формилирующего агента (разд. В.3). В этом разделе принято относить к реакциям типа Фриделя — Крафтса не только замещение в ароматическом ряду, но и любые реакции, в которых положительный электроноакцепторный реагент атакует ненасыщенный центр, образуя производное альдегида. Таким образом, здесь рассматривается ацилирование или замещение олефинов или виниловых эфиров. Арилирование через соли диазония также включено, хотя механизм этой реакции не вполне ясен (разд. В.11).

1. ИЗ АРЕНОВ, ЦИАНИДА ЦИНКА И ХЛОРИСТОГО ВОДОРОДА (РЕАКЦИЯ ГАТТЕРМАНА)

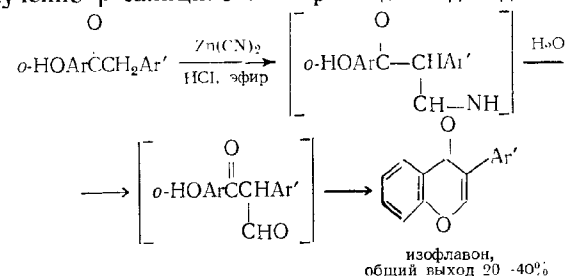


Опубликованы обзоры [1, 2], посвященные этому методу синтеза.

В первоначальном варианте синтеза Гаттермана использовался цианистый водород, однако применение цианида цинка удобнее и дает также удовлетворительные выходы [3]. В противоположность синтезу Гаттермана — Коха этот метод успешно применялся для получения альдегидов фенолов и простых эфиров. Выходы колеблются от низких до хороших. Вследствие развития в последнее время более удобных методов в литературе имеется мало сведений об использовании этого метода, однако была предложена одна интересная его модификация для замещения в алифатических соединениях (пример б).

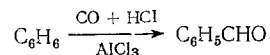
а) Получение альдегида мезитиленакарбоновой кислоты (2,4,6-триметилбензальдегида) (75—81% из мезитилена) [4].

б) Получение β-салицилоил-α-арилацетальдегидов [5]



в) Получение 3,5-диметилпиррол-2-альдегида (92% из соответствующего пиррола) [6].

2. ИЗ АРЕНОВ, ОКСИ УГЛЕРОДА И ХЛОРИСТОГО ВОДОРОДА [РЕАКЦИЯ ГАТТЕРМАНА — КОХА]

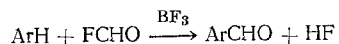


Опубликован обзор [7], посвященный этому методу синтеза. Этот метод представляет интерес в основном потому, что его применяют в промышленности для введения формильной группы в бензол и его гомологи. Алкильная группа направляет замещение практически избирательно в *пара*-положение. В случае гомологов бензола иногда наблюдаются побочные реакции, например алкилирование, дезалкилирование и миграция алкильных групп. Обычно в качестве катализатора применяют хлористый алюминий, который смешивают при атмосферном давлении с носителем, например хлоридом меди(I). [При атмосферном давлении только смесь хлорида меди(I) и хлористого алюминия образует комплекс с окисью углерода.] Как правило, на каждый моль углеводорода используют 1 моль катализатора. При формилировании гомологов к ним добавляют бензол для предотвращения образования диалкилбензолов. Реакцию обычно проводят при атмосферном давлении и температуре от 35 до 40 °C. Хлорсульфоновая кислота, добавляемая к муравьиной кислоте, представляет удобный источник окиси углерода и хлористого водорода. Выходы сильно колеблются, максимальный выход 90% достигается при формилировании бензола.

а) Получение *n*-толуилового альдегида (46—51% из толуола, окиси углерода, хлористого водорода, AlCl_3 и Cu_2Cl_2) [8].

б) Получение *n*-фенилбензальдегида (73% из дифенила в бензоле, окиси углерода, хлористого водорода, AlCl_3 и Cu_2Cl_2 при 35—40 °C) [9].

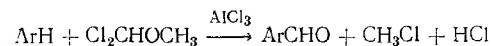
3. ИЗ АРЕНОВ И ФТОРИСТОГО ФОРМИЛА



Этот синтез похож на синтез Гаттермана — Коха, но в данном случае формилгалогенид выделяется перед введением в реакцию. Фтористый формил формилирует ароматические углеводороды (а также спирты, фенолы, соли карбоновых кислот, тиоспирты и первичные и вторичные амины) [10]. Этот реагент можно получить из муравьиной кислоты и кислого фторида калия или из смешанного ангидрида уксусной и муравьиной кислот и безводного фтористого водорода. В качестве катализатора следует предпочесть трехфтористый бор; выходы с ароматическими углеводородами колеблются от 56 до 78%.

а) Получение альдегида мезитиленкарбоновой кислоты (2,4,6-триметилбензальдегида). 0,5 моля мезитилена в сероуглероде обрабатывают при 0—10 °C и перемешивании медленным током смеси 1 : 1 фтористого формила и трехфтористого бора. Через 3 ч. (после поглощения 0,5 моля фтористого формила) реакцию прекращают, а перемешивание продолжают еще 0,5 ч. Промывание холодной водой, высушивание и фракционирование дает 70%-ный выход 2,4,6-триметилбензальдегида [10].

4. ИЗ АРЕНОВ И ДИХЛОРЕТИЛАЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ

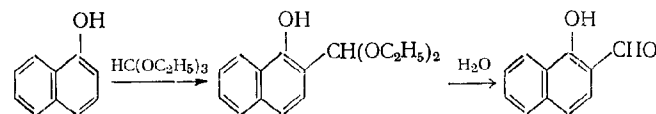


В этом синтезе, так же как и при реакции Фриделя — Крафтса, реакционная смесь гидролизуют водой или водным раствором щелочи. Выходы для ряда (около 16) альдегидов, в основном ароматических, изменяются от 37 до 92% [11]. Дихлорметилловый эфир удобно получать из метилформиата и пятихлористого фосфора с выходом около 60%. В качестве формилирующего агента применяется также хлорметилендибензоат [12].

а) Получение альдегида мезитиленкарбоновой кислоты (2,4,6-триметилбензальдегида). Около 0,12 моля мезитилена растворяют в хлористом метиле, охлаждают раствор до 0 °C и обрабатывают 0,2 молями четыреххлористого титана. Быстро добавляют по каплям при перемешивании 0,1 моля дихлорметилметилового эфира. Реакция обычно начинается немедленно с энергичным выделением хлористого водорода, и образуется темный маслянистый или твердый продукт. Продолжают перемешивание смеси без охлаждения до прекращения заметного выделения хлористого водорода (около 5—15 мин), а затем смесь выливают в лед, отделяют органический слой и промывают его водой, водным раствором бикарбоната и еще раз водой. После упаривания растворителя остаток перегоняют с паром, альдегид экстрагируют из дистиллата эфиром и из сухого эфирного раствора перегонкой получают альдегид с выходом 85%, т. кип. 115—116 °C/12 мм [11].

б) Получение альдегида тиофенкарбоновой кислоты (90% из тиофена) [11].

5. ИЗ ФЕНОЛОВ И ЭТИЛОВОГО ЭФИРА ОРТОМУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ГИДРОЛИЗОМ [РЕАКЦИЯ ФОРМИЛИРОВАНИЯ]



Фенолы можно превратить в ацетали при действии этилового эфира ортомуравьиной кислоты в присутствии хлористого алюми-

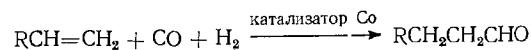
стотой операций. Реакция не идет с нитро- и тиофенолами и 2-оксипиридином.

а) Получение *n*-диметиламинобензальдегида (59% из диметиланилина, формалина и концентрированной соляной кислоты при нагревании в течение 10⁴ мин и действии затем *n*-нитрозодиметиланилина, в результате чего образуется соединение I; последнее обрабатывают формальдегидом в 50%-ной уксусной кислоте и получают указанный альдегид) [27].

б) Другие примеры. 1) *Эвгенол-5-альдегид*. 10 мл эвгенола и 40 г гексаметилентетрамина растворяют в 75 мл уксусной кислоты и выдерживают 6 ч при 100 °С. Потемневший горячий раствор обрабатывают 50 мл концентрированной соляной кислоты, охлаждают и экстрагируют эфиром. Для нейтрализации и удаления уксусной кислоты используют небольшое количество 20%-ного едкого натра, а при действии большого его количества осаждается ярко-желтая натриевая соль полученного альдегида. Соль растворяют в воде и высаживают 3 г эвгенол-5-альдегида кислотой, а еще 1 г получается экстракцией маточного раствора [28].

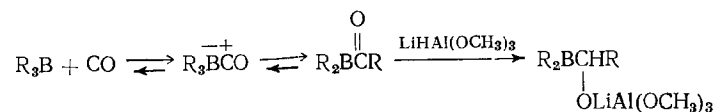
2) *n*-Диметиламинобензальдегид (38% из диметиланилина и гексамина в этиловом спирте нагреванием в смеси уксусной и муравьиной кислот) [26].

8. ИЗ ЭТИЛЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГИДРОФОРМИЛИРОВАНИЕМ (ОКСО-ПРОЦЕСС)



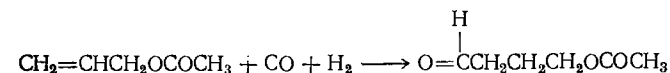
Опубликован обзор [29], посвященный этому методу синтеза; он обсуждался также в гл. 4, разд. Б.5, посвященной спиртам. Этот метод позволяет превращать различные ненасыщенные соединения в насыщенные альдегиды, содержащие дополнительный атом углерода [30, 31]. Недавно было обнаружено, что добавление бензонитрила увеличивает выход, по-видимому, за счет стабилизации ацил-кобальтового комплекса [32]. Выходы в этой реакции составляют в среднем около 50%.

Гидроформилирование было недавно осуществлено при атмосферном давлении, что стало возможным благодаря способности триметоксисиланогидрата лития в сочетании с триалкоксисиланами фиксировать окись углерода [33].



При дальнейшем окислении перекисью водорода образуется альдегид (пример б).

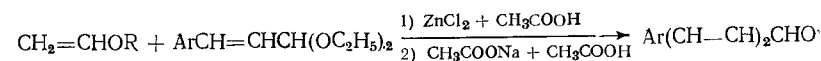
а) Получение γ -ацетоксималяного альдегида. 50 г аллилацетата растворяют в 40 мл эфира, содержащего 2,2 г дикобальтоктакарбонила (о его приготовлении см. [34]), и эту смесь с 40 мл эфира



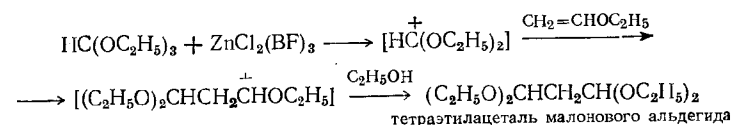
помещают в стальную бомбу. Добавляют окись углерода (224 атм) и водород (112 атм) и смесь встряхивают и нагревают до 115 °С (однако температура не должна превышать 125 °С) до прекращения понижения давления. После удаления эфира получают 46 г (69%) сырого продукта 92%-ной чистоты, перегоняющегося при 60–90 °С/10 мм. После фракционирования продукт кипит при 59–60 °С/1 мм и обладает 94%-ной чистотой [30].

б) Получение гептальдегида. 52 ммоль гидрида бора (в расчете на BH_3) в тетрагидрофуране добавляют к 150 ммольм гексена-1 и перемешивают 0,5 ч. Затем добавляют 55 ммоль триметоксисиланогидрида лития и окись углерода до прекращения его поглощения (30 мин). Для уменьшения гидролиза добавляют буфер (2,7 М $NaH_2PO_4 - Na_2HPO_4$), затем 18 мл 30%-ной H_2O_2 , что поддерживает температуру при 25 °С. Выход альдегида (при анализе его в виде спирта) 98%, если пренебречь 3% примесей [33].

9. ИЗ ПРОСТЫХ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ И АЦЕТАЛЕЙ (ИЛИ ОРТОЭФИРОВ)

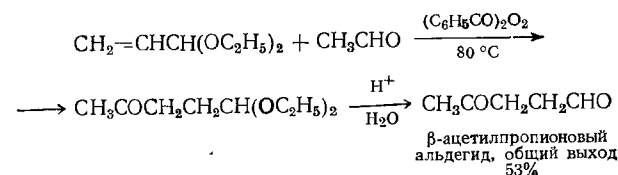


Механизм этой реакции, если исходным соединением является эфир ортомуравьиной кислоты, вероятно, следующий:

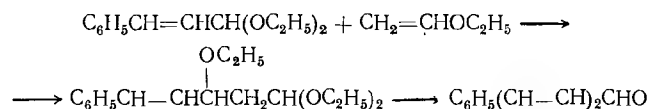


Диациеталь легко гидролизуетсся до диальдегида, лучше всего — в ацетате натрия и уксусной кислоте [35].

Аналогичный результат получают из альдегидов и ацеталей в результате свободнорадикальной реакции [36]



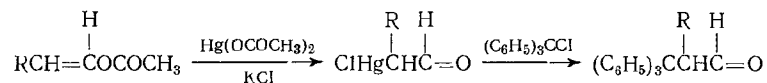
а) **Получение 5-фенилпентадиен-2,4-аля.** Смесь 41,2 г диэтил-ацетала коричневого альдегида и 2 мл 10%-ного раствора хлорида цинка в уксусной кислоте нагревают до 50 °С, после чего добавляют



14,8 г винилэтилового эфира со скоростью, при которой температура не превышает 50 °С. Смесь выдерживают при этой температуре в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и встряхивают с 40 мл 10%-ного раствора едкого натра и 40 мл диэтилового эфира. После перегонки эфирного слоя получают 48,5 г (87%) 5-фенил-1,1,3-триэтоксипентена-4, т. кип. 157—159 °С/3 мм.

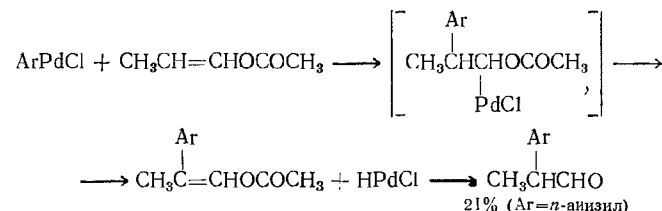
Смешивают 25 г полученного триэтоксипентена с 38 мл ледяной уксусной кислоты и 3,8 г ацетата натрия и кипятят 3 ч в токе азота. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 75 мл воды и 40 г соды, а затем экстрагируют образовавшийся альдегид эфиром. После отгонки эфира и фракционирования остатка в вакууме получают 10,8 г (76%) указанного альдегида, т. кип. 134—135 °С/2 мм, т. пл. 37—38 °С [35].

10. ИЗ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЧЕРЕЗ ХЛОМЕРКУРАЛЬДЕГИД ИЛИ ЧЕРЕЗ ПРОДУКТЫ ПРИСОЕДИНЕНИЯ АЛКИЛПАЛЛАДИЯ



Этот синтез применим для получения альдегидов или кетон^{ов} (гл. 11 «Кетоны», разд. В.8). Енолацетаты легко превращаются при взаимодействии с ацетатом ртути(II) и хлористым калием в хлормеркуральдегиды или хлормеркуркетоны, которые образуют с полизамещенными производными хлористого метила β-замещенные альдегиды или кетоны [37]. Выходы умеренные; применение этой реакции ограничено, поскольку в ней используются замещенные метилгалогениды, которые легко образуют карбониевые ионы.

Винилацетаты также реагируют с хлористым арилпалладием, образуя альдегиды [38]



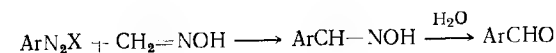
Эта реакция не имеет препаративного значения, так как, кроме альдегидов, в качестве побочных продуктов образуются стильбены и енолацетаты. В результате аналогичной реакции образуются альдегиды из аллиловых спиртов [39]



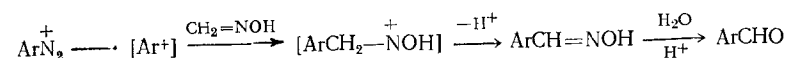
а) **Получение β,β,β-трифенилпропионового альдегида.** 1) α-Хлормеркурпропионовый альдегид. К 250 мл воды добавляют 96 г (0,3 моля) ацетата ртути(II) и смесь встряхивают для улучшения растворимости. К этой смеси добавляют 30 г (0,3 моля) 1-пропенилацетата и охлаждают раствор, после чего добавляют 22,8 г (0,3 моля) хлористого калия в 200 мл холодной воды до появления следов масла. Его отделяют и растирают до кристаллизации, а образующиеся кристаллы используют затем в качестве затравки для последующей кристаллизации. Продукт высушивают в течение нескольких дней под вакуумом при комнатной температуре. Получают 63 г (71%) в расчете на 1-пропенилацетат альдегида, т. пл. 60—70 °С (с разл.).

2) β,β,β-Трифенилпропионовый альдегид. В условиях, предотвращающих доступ влаги, растворяют 0,3 моля тритилхлорида в 600 мл абсолютного бензола. К этому раствору добавляют при перемешивании 0,3 моля полученного хлормеркуральдегида. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь нагревают 2 ч с обратным холодильником и охлаждают. Нерастворимые соли ртути удаляют фильтрованием и фильтрат быстро промывают 10%-ным раствором соды до полного удаления солей ртути, которые осаждаются при промывании. После повторного промывания водой и фильтрования отгоняют бензол до образования остатка, из которого после кристаллизации из гексана, а затем из метилового спирта получают 60 г (65%) вещества, т. пл. 99,5—102 °С [40].

11. ИЗ СОЛЕЙ ДИАЗОНИЯ И ФОРМАЛЬДОКСИМА



Эту реакцию можно рассматривать как атаку частицы медного комплекса, подобной арилкарбониевому иону, на формальдоксим



Однако истинный механизм неизвестен, он может быть как типа S_N2, так и свободнорадикального типа. С оксимами других альдегидов образуются кетоны (гл. 11 «Кетоны», разд. В.9).

Синтез оксимов из солей диазония наиболее удовлетворительно протекает в кислой среде при pH 5,5—6,0 (буфер из ацетата натрия) в присутствии смеси сульфат меди — сульфит натрия в качестве катализатора [41]. Альдегид получают из соответствующего оксима гидролизом в кислой среде или обработкой водным раствором железомонийных квасцов. Выходы редко превышают 40—50%, хотя 2-нитроанисовый альдегид был получен с выходом 63% [42] (пример 6). Метод применяется для получения различных замещенных бензальдегидов [43], однако, если в соли диазония присутствуют *о*-циан- или *о*-этоксикарбонильная группа, получить альдегид не удается.

а) Получение 2-бром-4-метилбензальдегида (35—45% из диазотированного 2-бром-4-метиланилина и соляной кислоты, обработанных при температуре от -5 до $+5$ °C водной смесью параформальдегида, солянокислого гидроксилamina и гидрата ацетата натрия, к которой добавляют гидраты сульфата меди и сульфита натрия) [43].

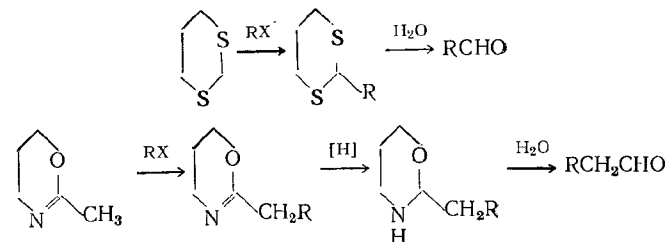
б) Получение 2-нитроанисового альдегида (63% из 2-нитроанизидина и формальдоксима) [42].

1. Olah G. A., Kuhn S. J., Friedel-Crafts and Related Reactions, Vol. 3, John Wiley and Sons, New York, 1964, Pt. 2, Chap. 38.
2. Трюс У. Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 45.
3. Adams R., Levine I., J. Am. Chem. Soc., **45**, 2373 (1923); Adams R., Montgomery E., *ibid.*, **46**, 1518 (1924).
4. Фьюзон Р., Хорнинг Э., Роулэнд С., Уорд М., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 17.
5. Farkas L. et al., Chem. Ber., **91**, 2858 (1958).
6. Трюс У. Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 65.
7. Краунз Н., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 5, стр. 271.
8. Колеман Дж., Крэгг Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 464.
9. Краунз Н., Органические реакции, ИЛ, М., 1949, сб. 5, стр. 278.
10. Olah G. A., Kuhn S. J., J. Am. Chem. Soc., **82**, 2380 (1960).
11. Rieche A. et al., Chem. Ber., **93**, 88 (1960).
12. [1], p. 1189.
13. Gross H. et al., Chem. Ber., **96**, 308 (1963).
14. [1], p. 1211.
15. Джеймс Ф. Н., Снайдер Х. Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1961, сб. 11, стр. 30.
16. Физер Л., Хартвелл Дж., Джонс Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 74.
17. Сильверштейн Р., Рышкевич Э., Уиллард К., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 44.
18. Ermili A. et al., J. Org. Chem., **30**, 339 (1965).
19. Кампьер Э., Арчер У., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 22.
20. Arnold Z., Sorm F., Collection Czech. Chem. Commun., **23**, 452 (1958).
21. Jutz C., Chem. Ber., **91**, 850 (1958).
22. Benson W. R., Pohland A. E., J. Org. Chem., **30**, 1126 (1965).
23. Schmide C. J., Barnett P. G., J. Am. Chem. Soc., **78**, 3209 (1956).
24. Weissenfels M. et al., Z. Chem., **6**, 471 (1966); C. A., **66**, 5200 (1967).

25. Duff J. C., J. Chem. Soc., **1941**, 547.
26. Duff J. C., J. Chem. Soc., **1945**, 276.
27. Адамс Р., Колеман Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 133.
28. Rao K. V. et al., Proc. Indian Acad. Sci., A, **30**, 114 (1949).
29. Bird C. W., Chem. Rev., **62**, 283 (1962).
30. Adkins H., Krsek G., J. Am. Chem. Soc., **70**, 383 (1948); **71**, 3051 (1949).
31. Wetzel L. A. et al., J. Am. Chem. Soc., **72**, 4939 (1950).
32. Roos L., Orchin M., J. Org. Chem., **31**, 3015 (1966).
33. Brown H. C. et al., J. Am. Chem. Soc., **90**, 499 (1968).
34. Wender I. et al., Inorg. Syn., **5**, 190 (1957).
35. Михайлов Б. М., Тер-Саркисян Г. С., ЖОХ, **29**, 2560 (1959).
36. Mondon A., Angew. Chem., **64**, 224 (1952).
37. Несмеянов А. Н., Луценко И. Ф., Туманова З. М., Изв. АН СССР, сер. хим., **1949**, 601.
38. Heck R. F., J. Am. Chem. Soc., **90**, 5535 (1968).
39. Heck R. F., J. Am. Chem. Soc., **90**, 5526 (1968).
40. Curtin D. Y., Hurwitz M. J., J. Am. Chem. Soc., **74**, 5381 (1952).
41. Beech W. F., J. Chem. Soc., **1954**, 1297.
42. Woodward R. B. et al., Tetrahedron, **2**, 1 (1958).
43. Jolad S. D., Rajagopal S., Org. Syn., **46**, 13 (1966).

Г. ГИДРОЛИЗ ИЛИ ГИДРАТАЦИЯ

Явно гидролитические методы включены в соответствующие разделы этой главы, а также гл. 11, посвященной кетонам (разд. Г.5). В разд. Г.1 настоящей главы приведен один из гидролитических методов, наиболее подходящий для получения производных альдегидов. Остается ряд соединений, для которых стадия гидролиза играет наиболее важную роль, так как исходные соединения нельзя получить из альдегидов. Особое место среди таких соединений занимают 1,3-дитианы и дигидро-1,3-оксазины, так как они могут гидролизироваться после алкилирования или алкилирования и восстановления до различных альдегидов (разд. Г.3)



Многие другие гетероциклические соединения можно гидролизовать с образованием специфических альдегидов (разд. Г.2 и Г.3), потенциальные источники альдегидов имеются также среди соединений с открытой цепью: простые виниловые и дивиниловые эфиры, их азот- и серосодержащие аналоги и *гем*-дизамещенные соединения

(разд. Г.4 и Г.5). (За исключением специально указанных ссылок, все примеры взяты из работы [1].) В разд. Г.6 описана гидратация ацетиленов.

1. ИЗ 2,4-ДИНИТРОФЕНИЛГИДРАЗОНОВ АЛЬДЕГИДОВ

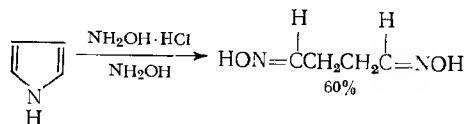
Хотя вышеуказанные соединения могут гидролизываться в кислой среде (гл. 11 «Кетоны», разд. Г.5), свободные альдегиды могут подвергаться побочным реакциям, мешающим их выделению. Был предложен гидролиз в умеренно щелочной среде (пример а), который позволяет выделить большое число альдегидов, хотя с выходами только около 60%. В этом случае при кислотном гидролизе альдегид претерпевает значительные изменения.

а) Получение цитронеллала (60% из 3 г 2,4-динитрофенилгидразона цитронеллала и 7,5 г KHSO_5 в смеси 75 мл воды и 75 мл этиленгликоля; продукт образуется при кипячении смеси и после двукратной перегонки с паром обладает 98%-ной чистотой) [2].

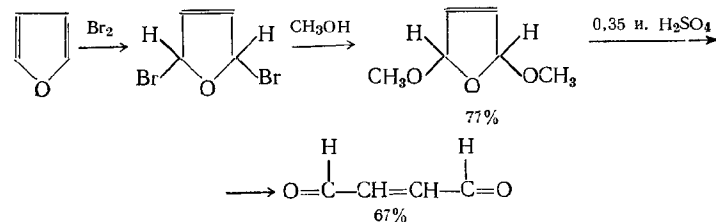
2. ИЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Фуран, пиррол и тиофен служат потенциальными источниками янтарного альдегида, образующегося в результате гидролитического расщепления. Щелочное расщепление пиррола с образованием диоксима янтарного альдегида описано в примере а. Продукт бромирования фурана может быть превращен в 2,5-диметоксидигидрофуран. Как показано в примере б, это соединение является источником диальдегида малеиновой кислоты, получаемого при гидролизе. Другие превращения фуранового цикла приводят к образованию самых различных альдегидов необычной структуры. Изоксазол служит возможным источником получения цианацетальдегида, а производные оксазола можно превратить в аминокетальдегиды. И в этом случае также введение многих заместителей приводит к образованию производных указанных выше альдегидов. Приведено достаточное количество различных примеров, позволяющих оценить возможности метода, хотя список этот, безусловно, не является исчерпывающим. Следует добавить, что большинство альдегидов этой группы весьма нестабильны и поэтому необходимо выделить в виде производных или сразу использовать в последующих реакциях.

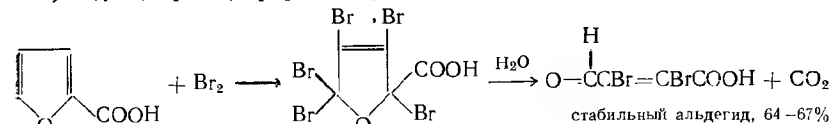
а) Оксим янтарного альдегида [3]



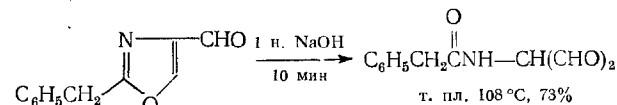
б) Диальдегид малеиновой кислоты [4]



в) α,β -Дибром- β -формилакриловая кислота [5]

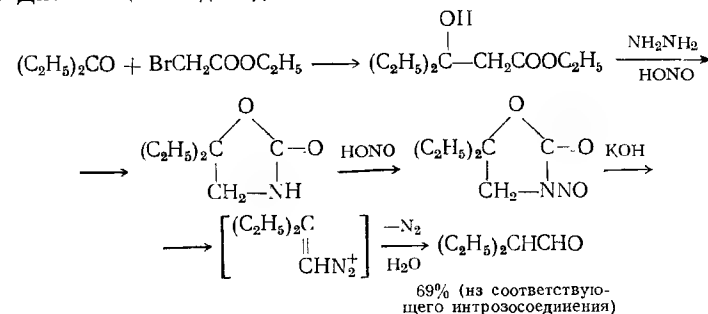


г) Фенилацетаминомалоновый диальдегид



Сам оксазол вполне устойчив по отношению к атаке щелочью [6].

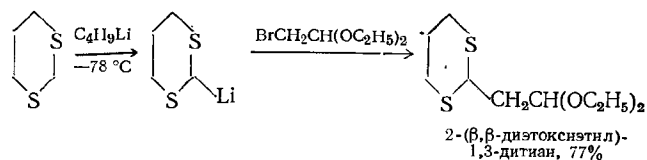
д) Диэтилацетальдегид [7]



3. ИЗ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

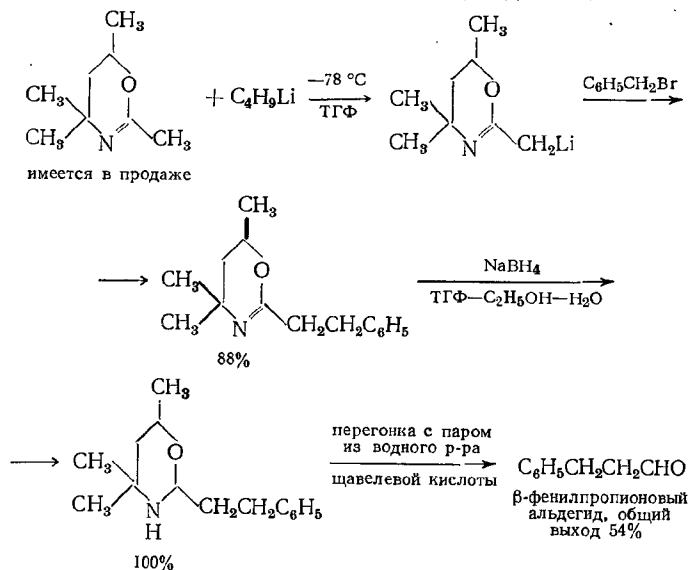
Основными источниками альдегидов среди гетероциклических соединений служат два типа соединений: 1,3-дитианы и дигидро-1,3-оксазины. Общность этих синтезов основана на том, что соединения обонх этих классов можно превратить в анионы и эти анионы, обработанные обычным способом алкилгалогенидами, полиметиленталогенидами, карбонильными, эпоксисоединениями или другими аналогичными соединениями, образуют после гидролиза соответ-

вующие альдегиды. 2-Алкил-1,3-дитианы используют для получения кетонов (гл. 11 «Кетоны», разд. Г.1), однако сам 1,3-дитиан служит источником альдегидов [8]



При мягком гидролизе продукта может образоваться малоновый альдегид, хотя его нельзя выделить.

С другой стороны, дигидро-1,3-оксазины подробно изучались как исходные вещества для синтеза альдегидов [9]

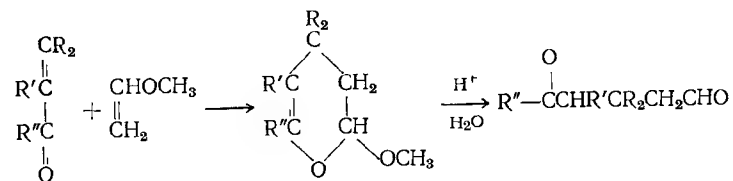


Альдегид циклопропанкарбонной кислоты был синтезирован из вышеуказанного аниона и бром-2-хлорэтана с выходом 69%, а многие ненасыщенные альдегиды получают из этого аниона, добавляя к нему карбонильные соединения (см. разд. Ж относительно простейшего использования дигидрохиназолина).

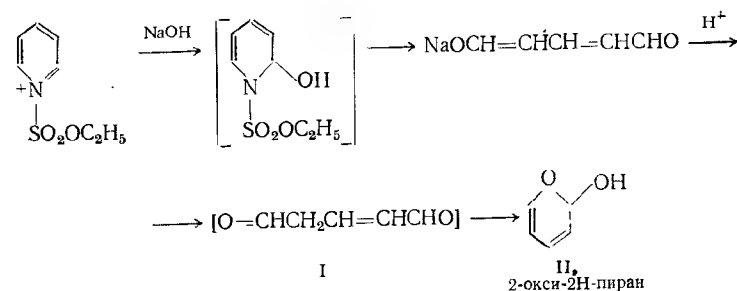
Другие шестичленные гетероциклические соединения служат источниками специфических альдегидов.

2,3-Дигидропиран, легкодоступный из тетрагидрофуруливого спирта, является источником 5-оксипентаналь, как показано в примере а. Использование замещенных дигидропиранов может приводить к замещенным оксипентаналь. Более того, дигидропира-

новая структура может образовываться по реакции Дильса — Альдера между ненасыщенными карбонильными соединениями и винилалкиловыми эфирами, а затем при последующем гидролизе получают глутаровые или кетоальдегиды

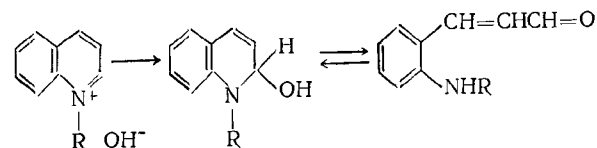


Соединения пиридина могут служить источником глутакондиальдегидов



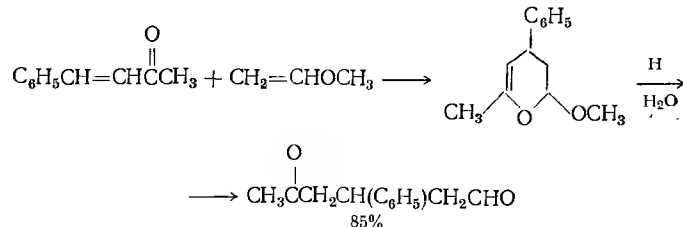
Соединение I нестабильно и самопроизвольно циклизуется в соединение II. Часто получают четвертичное аммониевое основание с 2,4-динитрохлорбензолом. В этом случае выделяется 2,4-динитроанил глутаконного диальдегида.

Сходные реакции применяются и в ряду хинолинов и изохинолинов, хотя течение этих реакций пока окончательно не выяснено. По-видимому, в случае дигидрооксихинолинов в равновесии с циклической формой существуют соответствующие аминокоричные альдегиды (пример в.4)



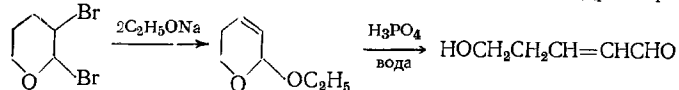
а) Получение 5-оксивалерианового альдегида (5-оксипентаналь) (74—79% из 2,3-дигидропирана) [10].

б) Получение 5-кето-3-фенилгексаналя [11]



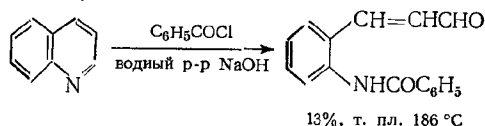
в) Другие примеры. 1) Диальдегид *О*-этиляблочной кислоты (86% в виде *п*-нитрофенилгидразона из 2,3,5-триэтокситетрагидрофурана) [12].

2) 5-Оксипентен-2-аль (55% из 2-этоксигидропирана)



3) Натриевая соль глутаконового диальдегида $\text{ОНССН}=\text{CHСН}=\text{СНО}-\text{Na}^+$ (32% из пиридина, едкого натра и этилового эфира хлорсульфоновой кислоты) [13].

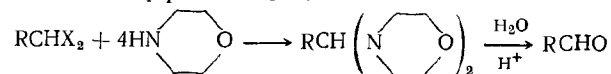
4) *о*-Бензамидокоричный альдегид



4. ИЗ ГЕМ-ДИГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ

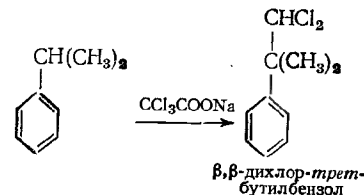


Этот метод (о применении его для получения кетонов см. гл. 11, разд. Г.2) может широко применяться к метиларенам, причем в этом случае вводят обычно хлор или бром при облучении или без него. Недавно, однако, для галогенирования был успешно применен *N*-бромсукцинимид. Как правило, для осуществления гидролиза применяют щелочь или нитрат серебра, хотя дигалогенпроизводные могут быть превращены в альдегиды с выходами от 60 до 90% через производные морфолина [15]



Этот метод был применен для *м*-крезола с предварительным ацилированием оксигруппы [16]. Этот синтез можно распространить на алифатические соединения; в этом случае подходящие дихлоралканы можно получать хлорированием, по реакциям Фриделя —

Крафуса с хлористым винилом, свободнорадикальным присоединением или восстановлением тригалогенпроизводных. Недавно алкилзамещенные ароматические углеводороды, такие, как этилбензол, кумол, были превращены в *гем*-дигалогениды действием на углеводород дихлоркарбена [17]



Если эти соединения способны к гидролизу, они служат хорошим источником для получения альдегидов необычной структуры, несмотря на то, что выходы могут быть лишь удовлетворительными.

а) Получение *п*-бромбензальдегида (60—69% из *п*-бромтолуола) [18].

б) Получение γ-диметилмасляного альдегида $(\text{CH}_3)_3\text{CCCH}_2\text{CHO}$. 100 г хлористого *трет*-бутила, 55 г хлористого винила и 10 г хлорида железа(III) выдерживают в течение ночи в автоклаве или запаянной ампуле при комнатной температуре. После обычной обработки получают 1,1-дихлор-3,3-диметилбутан $(\text{CH}_3)_3\text{CCCH}_2\text{CHCl}_2$, т. кип. 57 °С/31 мм, с выходом 77%. Из 14 г 1,1-дихлор-3,3-диметилбутана и 30 мл воды получают при нагревании до 300 °С в запаянной трубке γ-диметилмасляный альдегид с выходом 60%, т. кип. 102—103 °С. При гидролизе в качестве буфера можно использовать окись магния [19].

в) Получение трихлоракролеина $\text{CCl}_2=\text{CClCHO}$. 1 моль пентахлорпропена (получаемого при дегидрогалогенировании гексахлорпропана) перемешивают при комнатной температуре с 200 мл концентрированной серной кислоты до прекращения выделения хлористого водорода. Затем удаляют 120 г исходного вещества и разбавляют серную кислоту водой с измельченным льдом. После экстракции эфиром и обычной очистки получают 48 г трихлоракролеина, т. кип. 57—58 °С/12 мм [20].

г) Другие примеры. 1) 3,5-Ди-*трет*-бутил-4-оксибензальдегид (77—85% из ди-*трет*-бутилкрезола в 80%-ной водной кислоте, к которой добавлено 2 экв брома) [21].

2) *п*-(Трифенилсил)бензальдегид (67% из соответствующего дибромиды и 3 экв нитрата серебра в водном растворе метилцеллюлозы) [22].

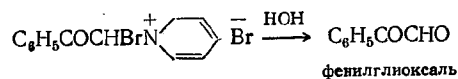
3) 2,4-бис-(Ацетиламино)бензальдегид [79% из 2,4-бис-(диацетиламино)толуола и *N*-бромсукцинимиды, образующийся дибромид гидролизуете водным раствором Na_2CO_3] [23].

4) *о*-Фталевый альдегид (59—64% при тетрабромировании *о*-ксилола и гидролизе оксалатом калия в водном спирте) [24].

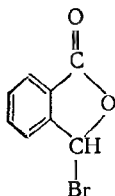
5. ИЗ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ СЛОЖНЫХ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ И ДРУГИХ СОЕДИНЕНИЙ РОДСТВЕННЫХ ТИПОВ



Этот синтез применим к галогензамещенным сложным метиловым эфирам, в которых арильная или ацильная группа также имеет заместитель в метильной группе. Аналогичным образом гидролизуются четвертичные соли α, α -дибромацетофенона [25]



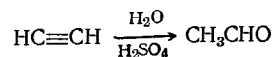
а) Получение альдегидофталевой кислоты (78—83% при нагревании 2-бромфталида



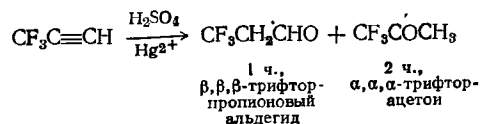
в воде) [26].

б) Получение фенилглиоксаля (82% из ацетата бензоилкарбинола) [27].

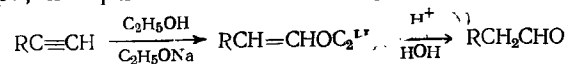
6. ГИДРАТАЦИЯ НЕКОТОРЫХ АЦЕТИЛЕНОВ



Ацетилен — единственный представитель гомологического ряда, из которого образуется альдегид. Реакция гидратации, промышленный способ получения ацетальдегида, катализируется ионами двухвалентной ртути, которые, по-видимому, образуют перед гидратацией комплекс бис-ацетилена с ионом ртути(II) [28]. Ацетилены, содержащие сильные электроакцепторные группы, гидратируются с образованием, по крайней мере, некоторого количества альдегида [29]



Лучшим способом получения альдегидов из ацетиленов является нуклеофильное присоединение алкокси-иона с образованием винилового эфира, который затем можно гидролизовать в альдегид



Следовало бы ожидать, что гидроборирование ацетиленов по Брауну должно было бы приводить к образованию альдегидов. На самом деле винилорганические бораны, получаемые из соединений, содержащих тройную связь на конце цепи, подвергаются в щелочном растворе перекиси водорода обычному окислению. Например, из гексина-1 получается 1-гексальдегид с выходом 88% [30]. В разд. Д.2 рассмотрена полезная реакция изомеризации ацетиленов в ненасыщенные альдегиды.

а) Получение трифторметилвинилэтилового эфира. 10 г трифторметилацетилена барботируют через раствор 2 г натрия в 100 мл этилового спирта. За счет тепла, выделяющегося при реакции, спирт нагревается. Образовавшийся эфир выделяют обычным способом, т. кип. 102—103 °С, выход 89% (в результате кислотного гидролиза образуется альдегид) [31].

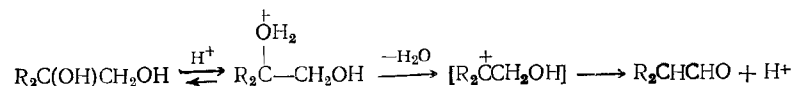
1. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. 7, 4th ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1954, Pt. 1, p. 255—268.
2. O'Donnell G. W., Australian J. Chem., 21, 271 (1968).
3. Findley S. P., J. Org. Chem., 21, 644 (1956).
4. Hufford D. L. et al., J. Am. Chem. Soc., 74, 3014 (1952).
5. Аллен Ч., Спенглер Ф., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 157.
6. Cornforth J. W. et al., J. Chem. Soc., 1949, 1549.
7. Newman M. S., Kutner A., J. Am. Chem. Soc., 73, 4199 (1951).
8. Corey E. J., Seebach D., Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., 4, 1075, 1077 (1965).
9. Meyers A. I. et al., J. Am. Chem. Soc., 91, 764, 765 (1969) and preceding paper.
10. Будс Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 339.
11. Longley R. I., Jr., Emerson W. S., J. Am. Chem. Soc., 72, 3079 (1950).
12. Stoll A. et al., Helv. Chim. Acta., 36, 1500 (1953).
13. Baumgarten P., Chem. Ber., 57, 1622 (1924).
14. Elliott I. W., J. Org. Chem., 29, 305 (1964).
15. Kerfanto M., Compt. Rend., 252, 3457 (1961); 254, 493 (1962); Angew. Chem., Intern. Ed. Engl., 1, 459 (1962).
16. Eliel E. L., Nelson K. W., J. Chem. Soc., 1955, 1628.
17. Fields E. K., J. Am. Chem. Soc., 84, 1744 (1962).
18. Колеман Дж., Хонейвелл Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 105.
19. Schmerling L., J. Am. Chem. Soc., 68, 1650 (1946).
20. Roedig A., Degener E., Chem. Ber., 86, 1469 (1953).
21. Cohen L. A., J. Org. Chem., 22, 1333 (1957).
22. Gilman H. et al., J. Am. Chem. Soc., 78, 1689 (1956).
23. Brown J. J., Brown R. K., Can. J. Chem., 33, 1819 (1955).
24. Булл Дж., Тарбелл Д., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 78.
25. Kröhnke F., Chem. Ber., 66, 1386 (1933).
26. Шрайнер Р., Вольф Ф., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 21.
27. Madelung W., Oberwegner M. E., Chem. Ber., 65, 931 (1932).
28. Budde W. L., Dessy R. E., J. Am. Chem. Soc., 85, 3964 (1963).
29. Haszeldine R. N., Leedham K., J. Chem. Soc., 1952, 3483.
30. Brown H. C., Hydroboration, W. A. Benjamin, Inc., New York, 1962, p. 233.
31. Henne A. L., Nager M., J. Am. Chem. Soc., 74, 650 (1952).

Д. ПЕРЕГРУППИРОВКИ ПРИ КАТАЛИЗЕ КИСЛОТАМИ

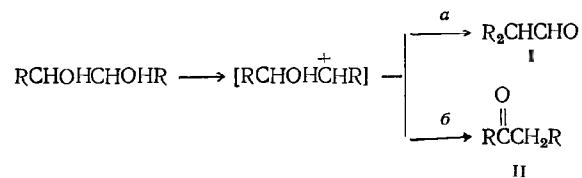
Пере­группировки, рассмотренные в этом разделе, заключаются в перемещении водорода, алкила или арила к электроноакцепторному атому углерода. Сюда относятся перегруппировка Тиффено, пинаконовая перегруппировка, перегруппировка окиси этилена и другие аналогичные перегруппировки. Они образуют довольно однородную группу реакций, для которых следует рассмотреть правила, определяющие направление перегруппировки. Нельзя сказать, что хотя бы одна из перегруппировок является общим методом получения альдегидов. Наоборот, они представляют собой методы, имеющие ограничения, и применимы только в отдельных случаях.

1. ИЗ ПИНАКОНОВ

Не все пинаконы образуют альдегиды (гл. 11 «Кетоны», разд. Д.1), и поэтому для понимания ограничений этого метода следует знать факторы, влияющие на перегруппировку. Первое правило заключается в том, что гидроксильная группа уходит от атома углерода, образующего наиболее устойчивый карбониевый ион

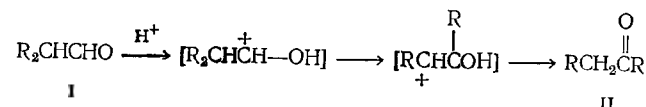


Второе правило заключается в том, что карбониевый ион атакует ту группу, которая лучше всего способна восполнить недостаток электронов. Обычно наблюдается следующий порядок: арил > алкил > водород. В вышеприведенном примере не может быть сомнений в том, которая из групп подвергается атаке, так как обе группы представляют собой водород. Следовательно, вообще гликоли с расположенными рядом гидроксильными группами, из которых одна является первичной, служат источниками альдегидов. С другой стороны, если оба гидроксила будут вторичными, возникает возможность образования кетона II

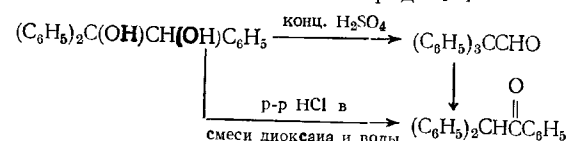


Согласно соотношению миграционных сил, путь *a* будет предпочтительнее пути *b*. Обычно так и происходит, но возникают осложнения.

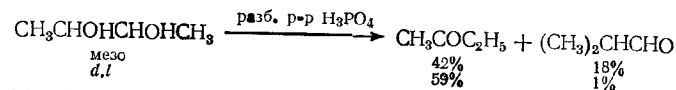
Ожидаемый альдегид I может подвергаться другой перегруппировке с образованием соединения II



Последняя перегруппировка происходит в более кислой среде, чем пинаконовая перегруппировка [1]; таким образом, протекание перегруппировки в разбавленной кислоте способствует образованию альдегидов. Известно много примеров, когда в 20%-ном водном растворе серной кислоты получают альдегиды, а в концентрированной серной кислоте из тех же пинаконов образуются кетоны [2]. С другой стороны, известен пример, в котором смещение гидрида, ведущее к образованию кетона, является предпочтительным направлением реакции в очень слабокислой среде [3]

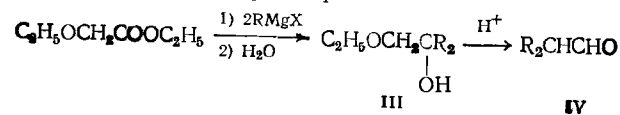


Реакция еще больше усложняется тем, что гликоли, содержащие гидроксилы у вторичных атомов углерода, существуют в виде пар диастереомеров, каждая из которых по-разному реагирует с разбавленной кислотой [4]

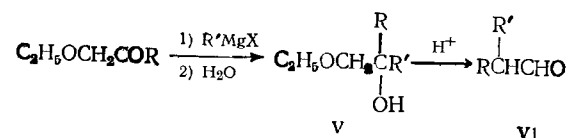


Поэтому трудно предсказать, когда предпочтительным окажется образование альдегида.

Для получения альдегидов можно использовать также различные производные гликолей с гидроксильными группами, расположенными у соседних атомов углерода, например хлоргидрины, аминокиспирты (при дезаминировании этаноламинов азотистой кислотой) и алкоксиспирты. Алкоксиспирты III и V, содержащие одну третичную и одну первичную алкилированную спиртовую группу, можно получить реакцией Гриньяра

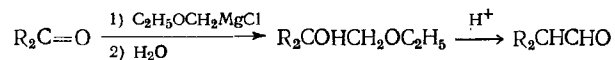


или



При действии кислоты образуются соответствующие альдегиды IV и VI. Выходы альдегидов составляют от 32 до 59% [5, 6].

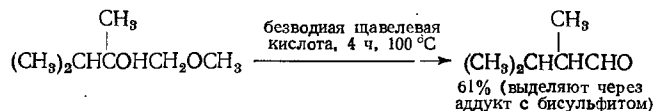
Третий метод, включающий использование реактива Гриньяра, состоит в следующем:



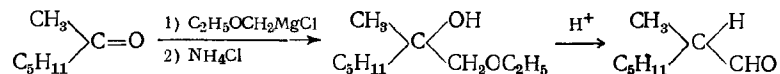
Сведения о выходах приводятся только в одной статье и составляют в среднем 70% [7].

а) Получение изомасляного альдегида. Выход количественный, если отгонять изобутиленгликоль из 12%-ного водного раствора серной кислоты по мере образования альдегида. При нагревании с обратным холодильником в значительных количествах образуется изобутиленгликолевый ацеталь изомасляного альдегида [8].

б) Получение 2,3-диметилбутанала [5].



в) Получение 2-метилгептанала [7]. 9,7 г магния заливают



безводным тетрагидрофураном и обрабатывают раствором 0,4 г хлорида ртути(II) и примерно 8 г хлорметилэтилового эфира в тетрагидрофуране. После начала реакции в течение 3 ч добавляют к раствору при 0 °С еще 30 г хлорметилэтилового эфира и 35 г метил-*n*-амилкетона в тетрагидрофуране. После нагревания до комнатной температуры и разложения реактива Гриньяра водным хлористым алюминием извлекают 1-этоксигептанол-2, т. кип. 87 °С/12 мм, выход 93%. Этот этоксиспирт нагревают с равным весовым количеством муравьиной кислоты и затем перемешивают смесь несколько часов с 0,1 н. серной кислотой при 0 °С. Полученный альдегид выделяют обычным способом, выход 71%, т. кип. 50 °С/11 мм, n_D^{20} 1,4142.

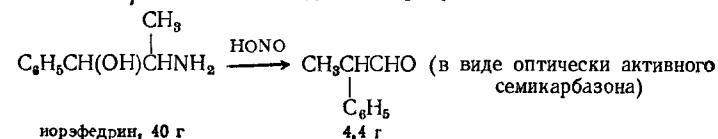
г) Другие примеры. 1) Дифенилацетальдегид (60% из гидробензоина и твердой щавелевой кислоты при 155 °С) [9].

2) Акролеин (33—48% из глицерина и кислого сульфата калия) [10].

3) Фенилацетальдегид (52% в виде бисульфита из β-иод-α-оксипропилола и водного нитрата серебра) [11].

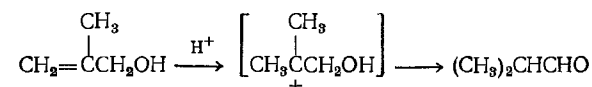
4) Фенилацетальдегид (58% из гликоля стирола при пропускании над слоем пемзы, пропитанной фосфорной кислотой, при 200—225 °С) [12].

5) α-Фенилпропионовый альдегид [13]

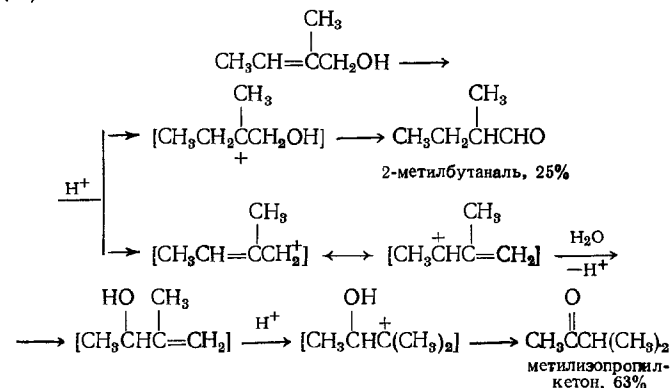


2. ИЗ НЕНАСЫЩЕННЫХ СПИРТОВ

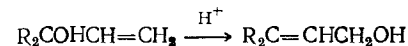
Существует мнение, что механизм перегруппировки аллиловых спиртов идентичен механизму пинаконовой перегруппировки, где протонирование аллилового спирта заменяет стадию дегидратации пинакона



Такое утверждение верно для аллиловых спиртов с α-алкил- или α-арилзаместителями, таких, как $CH_2=CRCH_2OH$, причем в одном случае в условиях перегруппировки был выделен соответствующий гликоль [14]. С другой стороны, механизм перегруппировки аллиловых спиртов с заместителями в β-положении $RCH=CHCH_2OH$ предсказать труднее, так как здесь стадия протонирования выражена не так сильно. В результате могут получаться как альдегиды, так и кетоны (обсуждение этой реакции для кетонов см. гл. 11, разд. Д.2) [15]



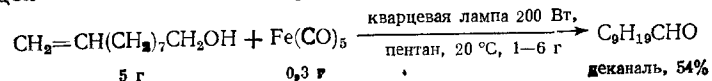
Аллиловые спирты типа $R_2CONHCH=CH_2$ не превращаются в альдегиды, а изомеризуются в первичные спирты [16]



Ацетиленовые спирты, вполне доступные в результате конденсации ацетиленовых солей с альдегидами или кетонами, дают при

кислотном гидролизе небольшое количество альдегидов [17], однако следует отдать предпочтение методу изомеризации ацетиленататов под влиянием ионов серебра в алленацетаты с последующим гидролизом, приводящим к образованию α,β -ненасыщенных альдегидов (пример б). Этот метод особенно подходит для синтеза альдегидов в ряду стероидов.

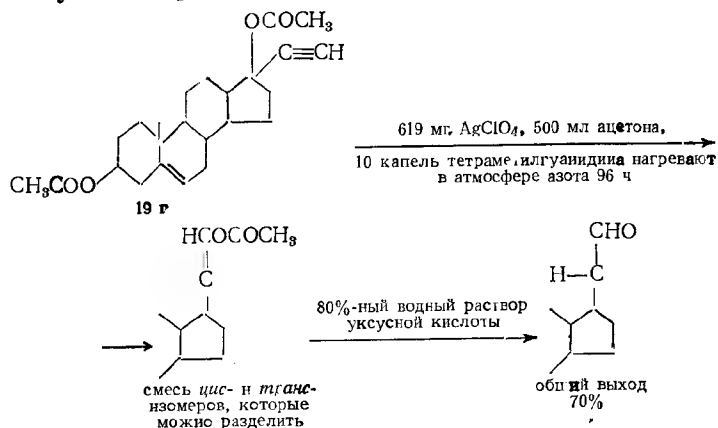
Ненасыщенные спирты любого типа изомеризуются в альдегиды при действии иона пентакарбонила и облучении [18]



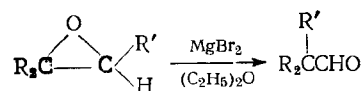
Однако выходы из других ненасыщенных спиртов могут быть совсем низкими.

а) **Получение 2-метилгексаналя.** 20 г β -бутилаллилового спирта $\text{CH}_2=\text{C}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{CH}_2\text{OH}$ нагревают 48 ч в атмосфере азота в 0,4 н. растворе серной кислоты, содержащем 1 объем диоксана и 3 объема воды. (Если используемый спирт растворим в воде, диоксан можно не вводить.) Смесь охлаждают и экстрагируют эфиром, эфирные экстракты высушивают, перегоняют и получают альдегид в виде семикарбазона, с выходом 90%, т. пл. $92-93^\circ\text{C}$ [15].

б) **Получение *транс*-3- β -ацетоксипрегнадиен-5,17(20)-аля-21[19]**

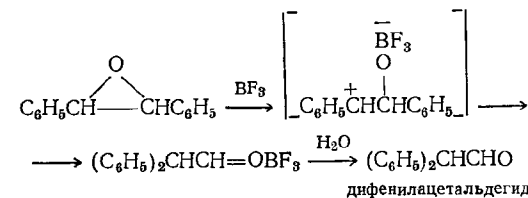


3. ИЗ ОКИСЕЙ ЭТИЛЕНА



Опубликован обзор [20], посвященный этой перегруппировке; рассмотрены также факторы, оказывающие влияние на направление раскрытия цикла и относительную миграционную способность

заместителей [21]. Эти факторы и способность к миграции аналогичны рассмотренным для пинаконов (разд. Д.1), однако условия этой реакции отличаются от условий реакции пинаконов применением безводных сред и катализаторов, таких, как трехфтористый бор или эфират бромистого магния. Приведем типичную перегруппировку:



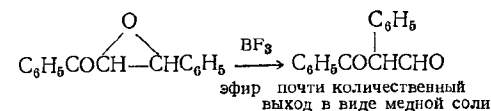
Выходы, полученные с различными катализаторами и изомерами, приведены в таблице [22]. Перегруппировка эпоксисоединений

Катализатор	Выход дифенилацетальдегида, %	
	из окиси <i>цис</i> -стильбена	из окиси <i>транс</i> -стильбена
BF_3	64	79
Эфират MgBr_2	65	35
$\text{LiN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	0	66

применима к замещенным окисям, в которых один из углеродных атомов окиси этилена связан с двумя алкильными группами или одной ненасыщенной группой (включая арил).

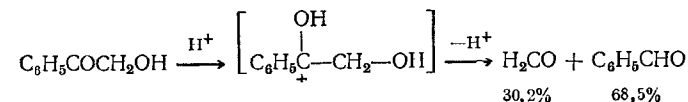
а) **Получение дифенилацетальдегида** (74—82% из окиси *транс*-стильбена и эфирата трехфтористого бора) [23].

б) **Получение формилдезоксibenзоина** [24]

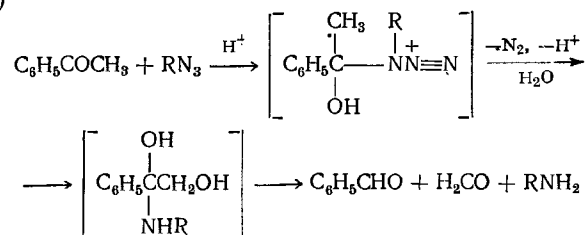


4. ИЗ α -ОКСИАЦЕТОФЕНОНОВ

Отнесение этой перегруппировки к пинаконовому типу не совсем точно, так как она включает стадию расщепления [25]

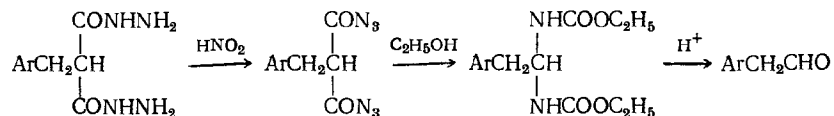


Азиды ведут себя аналогичным, хотя и более сложным образом (пример а)



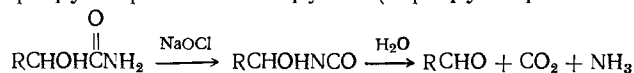
а) **Получение бензальдегида.** К смеси 0,05 моля ацетофенона в 50 мл бензола и 6 мл концентрированной серной кислоты, нагретой до 60 °С, добавляют 0,05 моля циклогексилазида с такой скоростью, чтобы температура перемешиваемой смеси поддерживалась в пределах 70—75 °С. После прекращения выделения азота добавляют 50 мл воды со льдом. Бензальдегид, т. кип. 35 °С/2 мм, выделяют перегонкой из органического слоя; выход 85% [25].

5 ИЗ ДИГИДРАЗИДОВ



Альдегиды образуются в качестве одного из побочных продуктов реакции Курциуса, которой посвящен обзор [26]. Дигидразид, который можно получить из соответствующих замещенных диэтилмалоновых эфиров, легко превращается в диазид, претерпевающий нормальную перегруппировку с образованием соответствующего диизоцианата, который в свою очередь образует в щелочной среде диамины. Однако в присутствии спирта диазиды перегруппировываются в уретаны гем-замещенных диаминов, которые легко гидролизуются минеральными кислотами с образованием альдегидов. Общий выход часто вполне удовлетворительный.

Похожая реакция может протекать, если присутствует одна способная перегруппировываться группа (перегруппировка Веермана)



Для образования альдегидов по этому способу можно использовать α-бром-, amino- и ненасыщенные амиды.

а) **Получение фенилуксусного альдегида** (98% из эфира бензилмалоновой кислоты; выделяют в виде бензоилгидразона) [27].

б) **Другие примеры.** 1) **Масляный альдегид** (3,76 г в виде диизоцианата $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NCO})_2$ при нагревании соответствующего

диазида, полученного из 5 г дигидразиды *n*-пропилмалоновой кислоты, до прекращения выделения азота) [28].

2) **Тетраметиларабиноза.** 1 г пентаметилглюконамида в 12 мл воды обрабатывают при 0 °С 4,9 мл раствора гипохлорита натрия (58,2 г на 1 л) в течение 48 ч. Раствор подкисляют, обрабатывают углекислым барием, фильтруют, упаривают фильтрат досуха и получают 0,7 г сиропообразного продукта, т. кип. 85 °С/0,01 мм, α_D²⁰ 16,6° (в воде) [29].

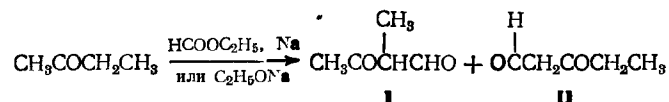
1. Danilov S., Venus-Danilova E., Chem. Ber., **60**, 1050 (1927).
2. Bayer O., Houben-Weyl's Methoden der Organischen Chemie, Vol. 7. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1954, Pt. 1, p. 239.
3. Collins C. J., J. Am. Chem. Soc., **77**, 5517 (1955).
4. Alexander E. R., Dittmer D. C., J. Am. Chem. Soc., **73**, 1665 (1951).
5. Barnes R. A., Budde W. M., J. Am. Chem. Soc., **68**, 2339 (1946).
6. Fieser L. F. et al., J. Am. Chem. Soc., **61**, 2134 (1939).
7. Normant H., Crisan C., Bull. Soc. Chim. France, (5), 459 (1959).
8. Hearne G. et al., Ind. Eng. Chem., **33**, 805 (1941).
9. Danilov S., Venus-Danilova E., Chem. Ber., **59**, 1032 (1926); Danilov S., ibid., **60**, 2390 (1927).
10. Адкинс Х., Хартунг У., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 17.
11. Winstein S., Ingraham L. L., J. Am. Chem. Soc., **77**, 1738 (1955).
12. Emerson W. S., пат. США 2444400, 29 июня 1948; C.A., **43**, 3461 (1949).
13. McKenzie A. et al., Chem. Ber., **65**, 798 (1932).
14. Hearne G. et al., Ind. Eng. Chem., **33**, 805 (1941).
15. Green M. B., Hickinbottom W. J., J. Chem. Soc., 1957, 3262.
16. [2], p. 228.
17. Bergmann E. D., J. Am. Chem. Soc., **73**, 1218 (1951).
18. Damico R., Logan T. J., J. Org. Chem., **32**, 2356 (1967).
19. Benn W. R., J. Org. Chem., **33**, 3113 (1968).
20. Parker R. E., Isaacs N. S., Chem. Rev., **59**, 737 (1959).
21. Винштейн С., Гендерсон Р., в кн. «Гетероциклические соединения», под ред. Эльдерфилда, т. 1, ИЛ, М., 1953.
22. House H. O., J. Am. Chem. Soc., **77**, 3070 (1955); Cope A. C. et al., ibid., **80**, 2844 (1958).
23. Рейф Д., Хоуз Г., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 22.
24. House H. O., J. Am. Chem. Soc., **76**, 1235 (1954).
25. Boyer J. H., Morgan L. R., Jr., J. Am. Chem. Soc., **81**, 3369 (1959).
26. Смит П. А. С., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 322.
27. Смит П. А. С., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 364.
28. Curtius T., Lehmann W., J. Prakt. Chem., **125**, 211 (1930).
29. Haworth W. N. et al., J. Chem. Soc., 1938, 1975.

Е. РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ

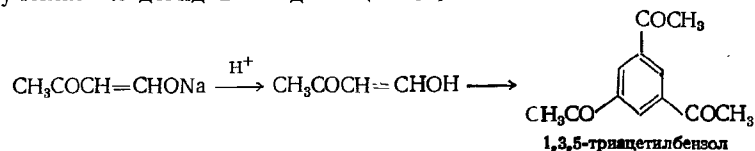
Сначала следует рассмотреть реакцию конденсации этилформата с соединениями, имеющими активную метиленовую группу, а затем — реакцию Реймера — Тимана, по которой получают оксibenзальдегиды. Хотя при остальных реакциях конденсации не образуются новых альдегидных групп, они включены в этот раздел, так как принципы их аналогичны. Это относится к альдольной

конденсации и конденсациям Манниха и Михаэля. Среди этих реакций конденсации привлекает внимание развитие методов прямого синтеза альдолей (разд. Е.3). Раньше довольно трудно было осуществлять контроль продуктов конденсации двух различных альдегидов $RCH_2CHO + R'CH_2CHO$, но в настоящее время эта задача решена. В заключение обсуждается проблема алкилирования альдегидов, включая сделанные недавно интересные открытия.

1. ФОРМИЛИРОВАНИЕ ЭТИЛФОРМИАТОМ (РЕАКЦИЯ КЛЯЙЗЕНА)

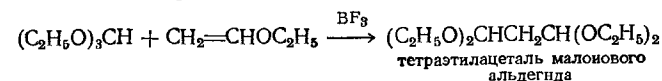


Этилформиат вступает в альдольную конденсацию довольно своеобразным способом, и поэтому этому вопросу посвящен специальный раздел (о других конденсациях Кляйзена см. гл. 11 «Кетоны», разд. Е.2, и гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. В.1). Имеется ряд таких реакций [1]. Если кетон содержит две различные активные метиленовые группы, как, например, метилэтилкетон, конденсация может протекать по любой алкильной группе с образованием альдегидов I и II, что и наблюдалось в достаточной степени [2]. Согласно Роху, даже в случае фенилацетона предпочтительнее формилирование метильного углерода, хотя продукт, получаемый из этого соединения, легко превращается вновь в исходное соединение, в результате чего происходит конденсация по метиленовому звену [3]. На деле конденсация по метильному углеродному атому, по-видимому, преобладает в тех случаях, когда для конденсации используют растворители, свободные от спиртов. Если исключить проблему формилирования кетона по двум атомам углерода, протекает реакция конденсации и выходы достигают 50—80%, однако необходимо очень осторожно обращаться с продуктом, так как он склонен к дальнейшей полимеризации или конденсации с образованием более сложных структур [4]. Обычно продукт выделяют в виде натриевой соли [5, 6], но при быстрой экстракции охлажденного подкисленного раствора натриевой соли можно получить и свободную кислоту. Приведен пример нежелательной с точки зрения получения альдегидов конденсации [7]



С другой стороны, кетоальдегиды типа $RCOCH_2RCHO$ более стабильны.

Этилформиат может также конденсироваться со сложными эфирами, имеющими водород в α -положении, с образованием β -альдегидоэфиров, тогда как этилортоформиаты конденсируются с простыми виниловыми эфирами, образуя ацетали

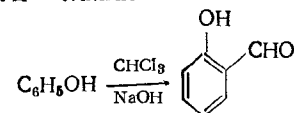


По своему механизму эта реакция принадлежит к реакциям типа Фриделя — Крафта и рассматривается в разд. В.9, посвященном реакциям этого вида.

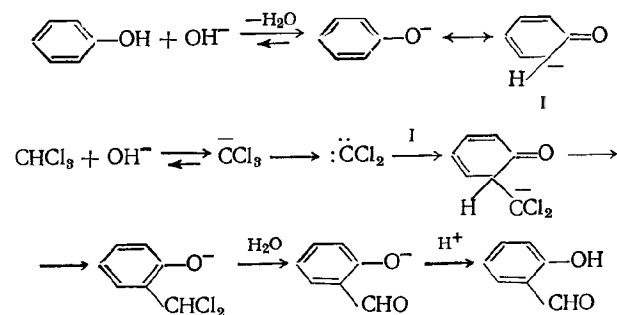
а) **Получение натриевой соли 4-хлорбензоилацетальдегида.** Смесь 6 г метилформиата и 15,5 г 4-хлорацетофенона добавляют по каплям к охлаждаемой льдом суспензии 5,7 г 95%-ного продажного метилата натрия в 100 мл безводного толуола. Примерно через 10 мин после удаления ледяной бани натриевая соль продукта выпадает в виде плотного белого осадка. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, добавляя для облегчения перемешивания 30 мл абсолютного метилового спирта. После фильтрования и высушивания при 60 °C получают 12,9 г (56%) натриевой соли указанного альдегида [6].

б) **Получение 2-оксиметиленциклогексанона** (70—74% из циклогексанона, этилформиата и натрия в эфире; реакция инициируется абсолютным этиловым спиртом) [8].

2. КОНДЕНСАЦИЯ РЕЙМЕРА — ТИМАНА

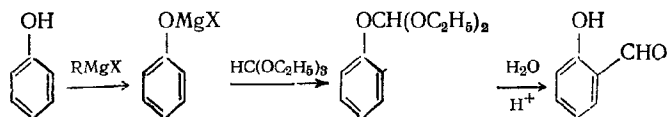


Хотя эта реакция по некоторым аспектам отличается от формилирования этилформиатом, обе реакции похожи, поскольку включают атаку нуклеофила на производное муравьиной кислоты, которым в данном случае является дихлоркарбен, образующийся из хлороформа



Форма I реагирует с дихлоркарбеном с последующим гидролизом образующегося *гем*-дигалогенида, в результате чего получается салициловый альдегид [9]. Соотношение *орто/пара*-замещенных составляет около 2,2 при проведении реакции в концентрированных реакционных смесях и уменьшается в разбавленных растворах. Более того, приведенный механизм подразумевает необходимость наличия избытка щелочи для получения дихлоркарбена, а не эквивалентного количества, приводящего к образованию фенолята натрия.

Салициловый альдегид можно также получить из соответствующей соли арилоксимагния и этилформиата (пример б)



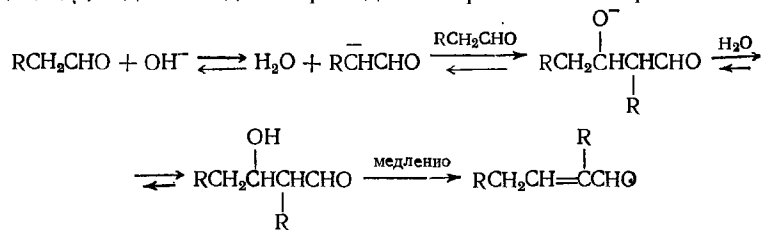
При получении таким методом *n*-оксибензальдегид не образуется.

а) Получение 2-окси-1-нафтольного альдегида (38—48% из β -нафтола и едкого натра в водном спирте, к которому добавляют при 70—80 °C хлороформ) [10].

б) Получение 2-окси-3-метилбензальдегида (42% из 0,1 моля *o*-крезола и 0,1 моля бромистого этилмагния в эфире, к которым добавляют 20—30 мл этилортоформиата и перегоняют до достижения т. кип. 100 °C; остаток разлагают разбавленной кислотой и перегоняют с паром; масло, полученное перегонкой с паром, превращают в 2,4-динитрофенилгидразон; выходы других салициловых альдегидов от 7 до 55%; выходы из фенолов, имеющих электроноакцепторные группы, очень низкие) [11].

3. АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ И РОДСТВЕННЫЕ ЕЙ КОНДЕНСАЦИИ МАННИХА И МИХАЭЛЯ

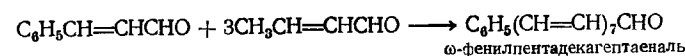
Принципы, используемые при получении ненасыщенных альдегидов или β -оксинальдегидов, уже обсуждались в гл. 4 «Спирты», разд. Ж.1, однако здесь приводится краткое повторение



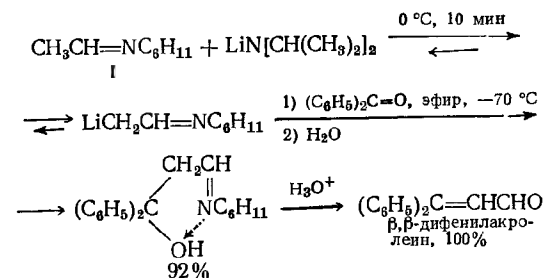
Все стадии, кроме последней, быстрые и обратимые [12]. В качестве катализаторов наиболее часто используют водные основания, однако конденсация может осуществляться при действии очень ши-

рокого ряда слабых оснований и кислот. Одним из наиболее важных катализаторов являются ионообменные смолы вследствие легкости их удаления из реакционной среды. Их применение кратко обсуждается в специальном примере б, посвященном использованию таких катализаторов.

После обнаружения способности к конденсации двух различных альдегидов возможности расширились. Формальдегид — один из наиболее употребляемых альдегидов при проведении реакции в смеси, так как он действует исключительно в роли акцептора аниона, но сам не образует карбониевого иона. Таким образом, можно получить многие альдегиды, содержащие оксиметильные группы. Конденсации подвергается также смесь ненасыщенных альдегидов [13]



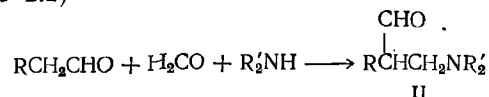
Но в отличие от двух приведенных выше типов конденсация двух различных альдегидов (или альдегида и кетона) приводит к образованию смеси продуктов независимо от условий синтеза. Однако проблема направленной альдольной конденсации была решена. Метод Виттига позволяет выбрать активную метиленовую компоненту, выступающую в роли аниона, и карбонильную группу, являющуюся акцептором аниона [14]



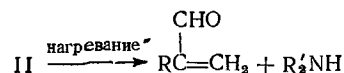
Соответствующее основание Шиффа (I) служит анионом и может быть добавлено к различным альдегидам или кетонам, причем затруднений, приводящих к образованию смешанных альдолей, не возникает. Вышеуказанный метод оказывается лучше метода с применением илидов фосфора для увеличения длины альдегидных цепей, так как илид $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+-\text{CRCHO}$ не присоединяется к кетонам.

Двумя другими более специфическими, но аналогичными типами конденсации являются конденсации Манниха и Михаэля. Конденсацию Манниха (гл. 8 «Амины», разд. Г.3) редко используют для

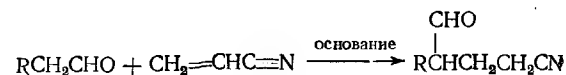
получения замещенных альдегидов: примеры такого использования перечислены в сборнике «Органические реакции» [15] (один рассмотрен в примере в.2)



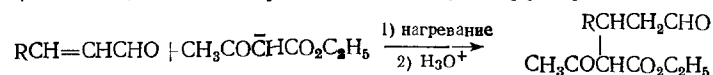
Последнее соединение можно использовать для получения ненасыщенных альдегидов



С другой стороны, реакция Михаэля (гл. 11 «Кетоны», разд. Ж.3) представляет широкие возможности получения альдегидов [16]. При этом как альдегид может конденсироваться с самыми различными типами α,β -ненасыщенных карбонильных соединений, например:



так и α,β -ненасыщенный альдегид может конденсироваться с соединением, имеющим активную метиленовую группу



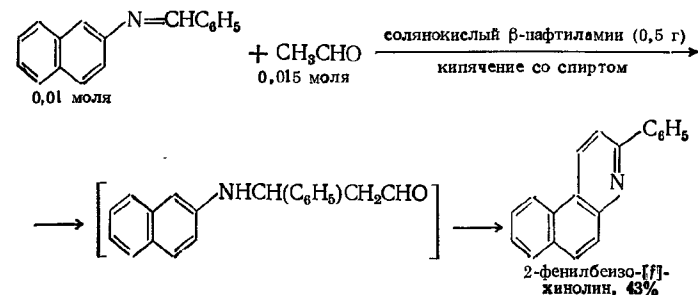
Как показано в примере в.4, может протекать и дальнейшая конденсация.

Наконец, метильные группы, такие, как в 2,4-динитротолуоле и α - и γ -пиколинах, оказываются достаточно реакционноспособными для образования анионов, способных атаковать нитрозосоединения. Образующиеся в результате этого основания Шиффа могут затем гидролизироваться до соответствующих альдегидов (пример в.5).

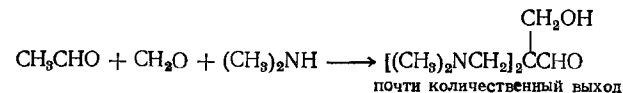
а) Получение альдоля $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_2\text{CHO}$ (гл. 4 «Спирты», разд. Ж.1, пример а).

б) Получение α -этил- β -пропилакролена. 100 г масляного альдегида и 30 г деациднта (слабоосновная ионообменная смола, промытая уксусной кислотой, водой и затем высушенная) нагревают 36 ч на паровой бане. Смолу отфильтровывают, перегоняют фильтрат и получают 85%-ный выход требуемого альдегида, т. кип. 70—73 °C/10 мм. Смолы, содержащие сильные четвертичные основания, реагируют с алифатическими альдегидами с выделением тепла и дезактивируются при реакции с кислыми побочными продуктами конденсации. Как слабокислые, так и основные ионообменные смолы оказались менее эффективными, чем слабосиловые смолы, промытые кислотой [17].

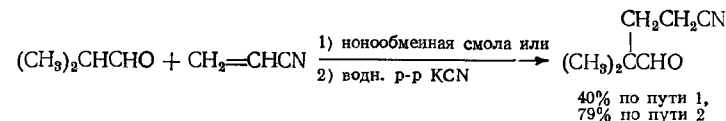
в) Другие примеры. 1) β -(β -Нафтиламино)- β -фенилпропионовый альдегид (в качестве промежуточного соединения) [18].



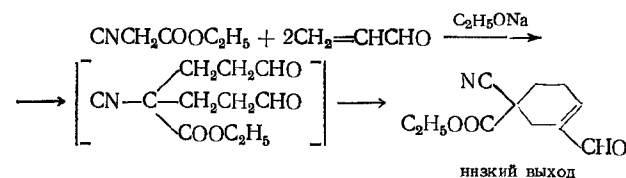
2) бис-(Диметиламинометил)оксиметилацетальдегид (реакция Манниха) [15].



3) α -(β -Цианоэтил)изомасляный альдегид (реакция Михаэля) [16].

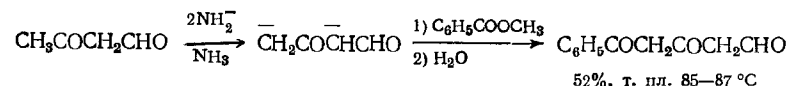


4) 5-Карбэтокси-5-циан-1-циклогексен-1-альдегид (реакция Михаэля) [16].

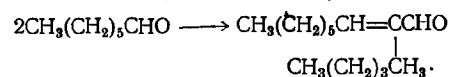


5) 2,4-Динитробензальдегид (конденсация альдольного типа) (24—32% из 2,4-динитротолуола, n -нитрозодиметланилина и карбоната натрия в спирте) [19].

6) 3,5-Дикето-5-фенилпентаналь (альдольная конденсация) [20].

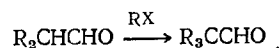


7) 2-Пентилнонен-2-аль (альдольная конденсация). Практически

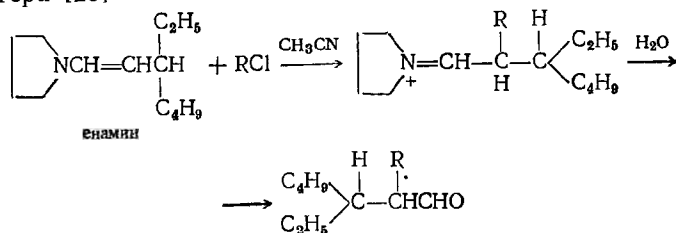


количественный выход при нагревании 0,33 моля гептанола и 0,2 моля борной кислоты в 220 г *m*-ксилола с обратным холодильником и удалении воды, выделяющейся в процессе реакции, при помощи ловушки Дина — Старка. Очень хороший общий метод получения высококипящих ненасыщенных альдегидов, возможно включающий образование в качестве промежуточного соединения эфира борной кислоты и енола.

4. АЛКИЛИРОВАНИЕ АЛЬДЕГИДОВ, В ОСНОВНОМ ЧЕРЕЗ ЕНАМИНЫ

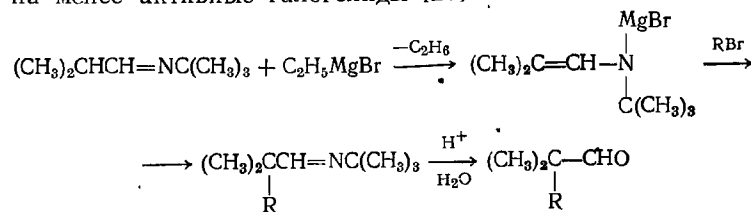


Прямое алкилирование альдегидов встречается редко, хотя описано несколько случаев, таких, как этилирование гидрокориичного альдегида [22]. Однако алкилирование альдегидов, содержащих в α -положении водородный атом у третичного углеродного атома, можно осуществить через енамины по методу Опитца и Мильденбергера [23]



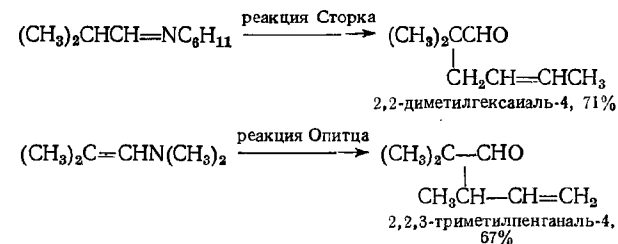
Выходы с аллил-, кротил- и бензилгалогенидами колеблются от 19 до 78%.

Метод Сторка и Дауда позволяет распространить алкилирование на менее активные галогениды [24]



В продуктах, получаемых в результате алкилирования бромистым кротилом $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Br}$, наблюдается то отличие, что

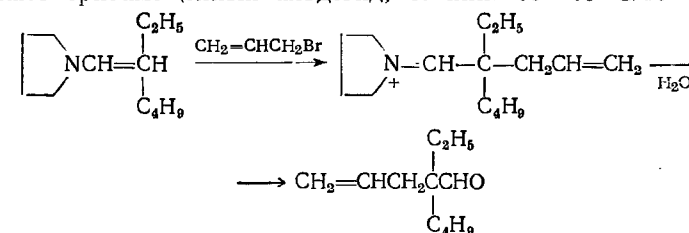
в них при реакции Опитца происходит перегруппировка кротильной группы [25]



Реакция Опитца, вероятно, включает алкилирование атома азота с последующим циклическим переносом электронов, приводящим к изомеризации кротильной группы. Вообще говоря, алкилирование альдегидов через енамины протекает менее удовлетворительно, чем в случае кетонов (гл. 11, разд. Ж.2). Для енаминов альдегидов и алкилгалогенидов только аллилгалогениды дают удовлетворительный выход; среди α,β -ненасыщенных кетонов хорошо реагируют только винилкетоны, не имеющие заместителей у двойной связи [26].

Конденсацию можно проводить как в кислых, так и в щелочных растворах. В первом случае электроноакцепторная частица атакует енол, образуемый карбонильной группой. Иллюстрацией этого может служить пример в, в котором пропаргиловый спирт алкилирует изомасляный альдегид в кислой среде.

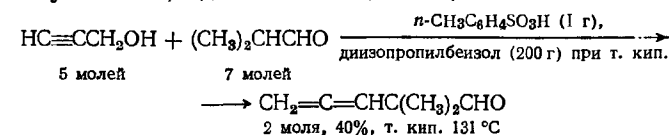
а) Получение аллил-*n*-бутилэтилацетальдегида. Пирролидинен-амин нагревают непродолжительное время в ацетонитриле с бромистым аллилом, а затем смесь выливают в воду. При перегонке получают тризамещенный альдегид, т. кип. 83—85 °C/10 мм, вы-



ход 75% [23].

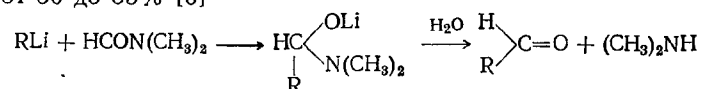
б) Получение 2-бутилгептанола (50% из *трет*-бутилимина гептальдегида и бромистого этилмагния с последующей обработкой иодистым *n*-бутилом) [24].

в) Получение 2,2-диметилпентадиен-3,4-аля [27]

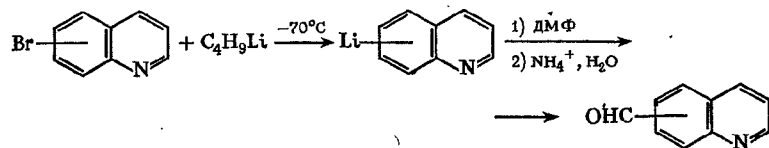


генидами [2]. При изучении трех из перечисленных реагентов [3] установлено, что с рядом бромметилбензолов этоксиметилениламин дает выходы альдегидов от 60 до 82%, этилортоформиат — от 43 до 74%, а семикарбазид сероуглерода — от 0 до 60%. Таким образом, по крайней мере для этих галогенидов, этоксиметилениламин и этилортоформиат являются наилучшими реагентами. С обоими этими реагентами синтез относительно прост. Реакция с этоксиметилениламином протекает гладко, однако в этом методе используется реагент, получение которого дорого и довольно сложно. С другой стороны, этилортоформиат дешевле, но для его успешного применения необходимо тщательно контролировать температуру реакции при удалении эфира. Поэтому при проведении реакции с большими количествами предпочтение отдается первому реагенту. В более поздней работе [4] с иодметилатом 6-метил-3-*n*-толил-3,4-дигидрохиназолина, который легко получается в результате одностадийной реакции из *n*-толуидина, формальдегида и муравьиной кислоты [5], было показано, что этот реагент имеет некоторые преимущества перед этилортоформиатом в том отношении, что он не требует применения нагревания в течение долгого периода, а перед этоксиметилениламином в том, что его получение легче и дешевле. Выходы при использовании этого реагента для реакции с рядом алифатических и ароматических галогенидов достигали от 34 до 95%, причем соответствующие альдегиды получают в виде 2,4-динитрофенилгидразонов. Интересно, что дигидрохиназолин, полученный из формальдегида с ^{14}C , может служить средством для приготовления радиоактивных альдегидов, меченных по углеродному атому альдегидной группы.

При реакции с алкиллитиевыми соединениями для получения ряда альдегидов диметилформамид применялся в основном с выходами от 50 до 85% [6]



Изопропиллитий не вступает в реакцию. Тем не менее в случае метил- или бутиллития присоединение диметилформамида представляет собой превосходный метод синтеза, особенно для получения альдегидов хинолинкарбоновых кислот [7]



а) Получение *n*-толуилового альдегида. 1) Реакция с этоксиметилениламином. 15 г *n*-бромтолуола в 100 мл эфира превращают в реактив Гриньяра, которым обрабатывают, добавляя по каплям

при комнатной температуре, 13,4 г этоксиметилениламина в 30 мл эфира. После нагревания этой смеси в течение 30 мин ее разлагают льдом и соляной кислотой и кипятят еще 30 мин для того, чтобы гидролизовать образовавшийся анил. Перегонка с паром в атмосфере двуокиси углерода дает альдегид, который экстрагируют эфиром и очищают обычным образом. Выход 16,2 г (82%) [3].

2) Реакция с ортомуравьиным эфиром. Реактив Гриньяра получают обычным способом в атмосфере азота из 20,8 г *n*-бромтолуола и 3,3 г магния в эфире. Затем добавляют 22 г этилортомуравьиного эфира и смесь кипятят 5 ч. Эфир отгоняют на паровой бане, и при почти полном его удалении происходит энергичная реакция, поэтому для ее замедления сосуд быстро погружают в ледяную баню. Смесь оставляют на ночь, а затем добавляют 50 г льда и 125 мл холодной 5 н. соляной кислоты, упаривают эфир и нагревают смесь 30 мин в атмосфере двуокиси углерода. Альдегид получают в виде бисульфита, выход 20,3 г (74%) [3].

б) Другие примеры. 1) *n*-Хлорбензальдегид (метод с применением иодметилата 6-метил-3-*n*-толил-3,4-дигидрохиназолина; выход 62% из *n*-хлорбромбензола) [4].

2) Капроновый альдегид (*n*-гексальдегид) (45—50% из бромистого *n*-амила с использованием ортомуравьиного эфира) [8].

3) *m*-Формилстирол (71% из *m*-бромстирола реакцией с диметилформамидом) [9].

4) *n*-Гептиловый альдегид (85% в виде 2,4-динитрофенилгидразона из *n*-гексилития и диметилформамида в эфире с последующим добавлением насыщенного водного раствора хлористого аммония) [6].

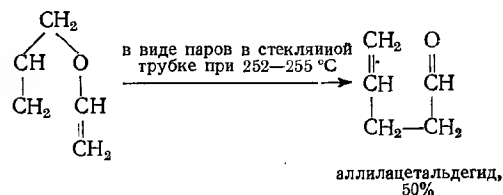
1. Kharasch M. S., Reinmuth O., Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1954.
2. Smith L. I., Bayliss M., J. Org. Chem., 6, 437 (1941).
3. Smith L. I., Nichols J., J. Org. Chem., 6, 489 (1941).
4. Fales H. M., J. Am. Chem. Soc., 77, 5118 (1955).
5. Wagner E. C., J. Org. Chem., 2, 157 (1937).
6. Evans E. A., J. Chem. Soc., 1956, 4691.
7. Pearson D. E. et al., J. Heterocycl. Chem., 6, 243 (1969).
8. Бахман Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 295.
9. Dale W. J. et al., J. Org. Chem., 26, 2225 (1961).

3. РЕАКЦИИ, ИДУЩИЕ С ОБРАЗОВАНИЕМ ЦИКЛА, И РЕАКЦИИ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЯ

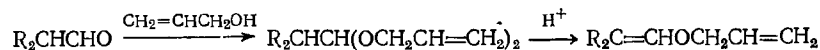
Общие реакции, протекающие с образованием цикла, как, например, реакция Дильса — Альдера, уже рассматривались ранее (гл. 2 «Алкены», разд. В.2). Методы, обсуждаемые в разд. 3.1 и 3.2, относятся к специфическим методам получения альдегидов. Различные типы реакций декарбоксилирования и их механизмы обсуждаются в разд. 3.3.

1. ПЕРЕГРУППИРОВКА АЛЛИЛВИНИЛОВОГО ЭФИРА И ДРУГИЕ ИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ ПИРОЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

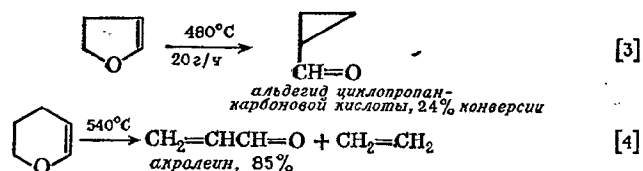
Первая реакция, открытая еще в 1938 г., казалась настолько специфичной, что ее распространение на другие соединения представлялось невозможным [1]



Однако в настоящее время доступны многие замещенные аллилвиниловые эфиры, получаемые кислотным разложением диаллил-ацеталей. Более того, получение ацетала из альдегида и аллилового спирта и превращение его в эфир можно проводить в одну стадию [2]



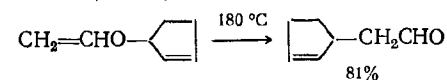
Другие реакции пиролиза, менее зависящие от согласованного перемещения электронов, могут протекать при более высоких температурах конверсии, например:



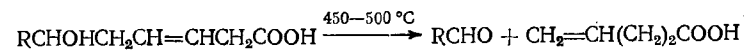
а) Получение 2,2-диметилпентен-4-аля. 2,3 моля диаллилацетала изомасляного альдегида перегоняют с 0,2 мл фосфорной кислоты через колонку Вигре длиной 30 см и собирают неочищенный спирт в виде фракции, кипящей между 95 и 117 °С. Затем при перегонке в течение 3 ч собирают продукт, кипящий между 130 и 140 °С, промывают его водой, высушивают и перегоняют еще раз; выход 77%, т. кип. 124—125 °С [2].

б) Получение 2-аллил-2-этилпентен-4-аля. 1 моль масляного альдегида, 2 моля аллилового спирта, 25 мл бензола и 0,25 г *n*-толуолсульфокислоты кипятят в приборе с ловушкой Дина — Старка для удаления воды до тех пор, пока не отгонится 20 мл воды. Затем добавляют 200 г дифенилового эфира и смесь продолжают кипятить еще 6 дней до выделения еще 18 мл воды. Продукт выделяют при 50—90 °С и давлении 4—5 мм и перегоняют еще раз для получения ненасыщенного альдегида, т. кип. 49—53 °С/5 мм, выход 36% [2].

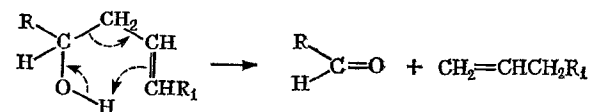
в) Циклопентенилацетальдегид [5].



2. ПЕРЕГРУППИРОВКА β-ОКСИОЛЕФИНОВ



Этот синтез проводился с различными β-оксиолефинами, и для него предложен следующий механизм [6, 7]:

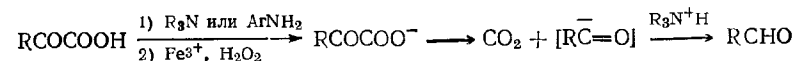


Выходы удовлетворительные.

а) Получение *n*-гептилового альдегида. 40,5 г октадецен-9-диола-1,12 вводят (30 г/ч) в трубку из стекла пирекс, заполненную стеклянными спиралями, нагретую до 500 °С, и пропускают азот. При фракционировании конденсата получают 9,8 г (60%) *n*-гептилового альдегида, т. кип. 153—155 °С, и 14,5 г (60%) Δ¹⁰-ундецена-1, т. кип. 124—130 °С/23 мм, т. пл. —5 °С [6].

б) Получение *n*-гептилового альдегида (28,9% от веса касторового масла по сравнению с теоретическим выходом 34%) [8].

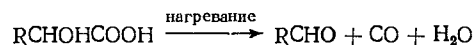
3. ИЗ α-КЕТО- И α-ОКСИКИСЛОТ



Различные методы получения α-кетокислот перечислены в гл. 11 «Кетоны», разд. Г.1, Г.3, Г.5 и А.6, и в гл. 13, «Карбоновые кислоты», разд. Б.10. Декарбоксилирование можно легко провести нагреванием в хинолине, *N,N*-диметил-*n*-толуидине или анилине. С последним реагентом образуется шиффово основание, которое пужно путем гидролиза превратить в альдегид (пример в.5). Возможно, при разложении, катализируемом ароматическими аминами, декарбоксилирование протекает по механизму циклического переноса электронов. Так как α-аминокислоты можно окислить в α-кетокислоты, они являются потенциальными источниками получения альдегидов; например 3-индолацетальдегид получают с выходом 90% (в виде аддукта с бисульфитом) из триптофана [9] или ацетальдегид — с выходом 25—35% из аланина [10].

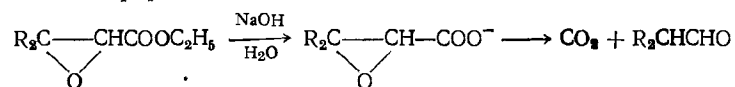
α-Оксикислоты можно окислить и декарбоксилировать с образованием альдегидов в результате простой операции с использованием солей железа и перекиси водорода. Эта реакция наиболее полезна

для получения пентоз и тетроз, выходы от 20 до 80% [11]. Разложение α -оксикислот может происходить и другим путем. Простое нагревание чистых кислот в атмосфере двуокиси углерода приводит к выделению окиси углерода и образованию альдегида с выходами от 57 до 96% [12]. Это внутримолекулярная окислительно-восстановительная реакция



Известна модификация этого метода, в которой α -метоксикарбоновую кислоту нагревают с медью, причем образуется соответствующий альдегид с высокими выходами [13].

Наконец, в кислых или щелочных растворах могут декарбоксилироваться эфиры глицидной кислоты [14]



Выходы при этой реакции составляют от 25 до 82% [15].

а) Получение *n*-оксибензальдегида из кетокислоты. 50 г *n*-оксибензоилмуравьиной кислоты и 250 г *n*-толуидина нагревают 40 мин при 85–90 °С и затем непродолжительное время — при 130 °С. Смесь охлаждают, разбавляют 500 мл бензола, фильтруют и нагревают отфильтрованный осадок с 5%-ным раствором серной кислоты; выделяющийся альдегид экстрагируют затем бензолом (выход 80%) [16].

б) Получение альдегида ундекановой кислоты из α -оксилауриновой кислоты. 20 г α -оксилауриновой кислоты постепенно нагревают в атмосфере двуокиси углерода до 190 °С и продолжают 15 мин кипятить при 190–200 °С. При перегонке примерно за 5 мин удаляется смесь альдегида и воды, и альдегид, очищенный через бисульфитное соединение, получают в виде белого масла, которое за ночь полимеризуется в воскообразное твердое вещество, т. пл. 40–48 °С, которое, по данным анализа, содержит 15,1 г (96%) альдегида ундекановой кислоты [12].

в) Другие примеры. 1) α -Фенилпропионовый альдегид (65–70% из этилового эфира фенилметилглицидной кислоты) [17].

2) 2-Нафталальдегид (86% из 2-нафтилглиоксиловой кислоты при нагревании в *N,N*-диметил-*n*-толуидине при 120 °С до прекращения выделения двуокиси углерода) [18].

3) Альдегидофталевая кислота (40–41% из нафталина, который окисляют в глиоксиловую кислоту, а затем декарбоксилируют нагреванием с соляной кислотой и бисульфитом натрия, получая в результате указанный альдегид) [19].

4) Альдегид 9,10-дифенилантрацен-2-карбоновой кислоты (35% в расчете на углеводород при превращении этилового эфира 9,10-дифенилантраценглиоксиловой кислоты в соответствующий анирид, а затем в альдегид взаимодействием с 25%-ной серной кислотой) [20].

5) Индол-3-альдегид (93% из анила этилового эфира индол-3-глиоксиловой кислоты, получаемого в свою очередь из этой кислоты и анилина) [21].

6) Индол-3-альдегид (70% из триптофана и хлорида железа(III)) [22].

7) *d*-Арабиноза (80% из глюконата кальция) [23].

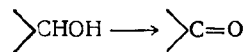
8) Бензальдегид (75% из фенилглиоксиловой кислоты, бензойного ангидрида и пиридина, при нагревании в бензоле) [24].

1. Hurd C. D., Pollack M. A., J. Am. Chem. Soc., **60**, 1905 (1938).
2. Brannock K. C., J. Am. Chem. Soc., **81**, 3379 (1959).
3. Wilson C. L., J. Am. Chem. Soc., **69**, 3002 (1947).
4. Bremner J. G. M. et al., J. Chem. Soc., **1946**, 1018.
5. Hill R. K., Edwards A. G., Tetrahedron Letters, **1964**, 3239.
6. Arnold R. T., Smolinsky G., J. Am. Chem. Soc., **81**, 6443 (1959).
7. Arnold R. T., Smolinsky G., J. Org. Chem., **25**, 129 (1960).
8. Vernon A. A., Ross H. K., J. Am. Chem. Soc., **58**, 2430 (1936).
9. Gray R. A., Arch. Biochem. Biophys., **81**, 480 (1959).
10. Schönberg A. et al., J. Chem. Soc., **1951**, 2504.
11. Overend W. G. et al., J. Chem. Soc., **1949**, 1358.
12. Davies R. R., Hodgson H. H., Soc. Chem. Ind. (London), **62**, 128 (1943).
13. Darzens G., Levy A., Compt. Rend., **196**, 348 (1933).
14. Dullaghan M. E., Nord F. F., J. Org. Chem., **18**, 878 (1953).
15. Bayer O., in Houben-Weyl's Methoden der Organischen Chemie, Vol. 7, 4th ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1954, Pt. 1, p. 328.
16. Kulka K., Am. Perfumer Aromat., **70**, 47, Sept. 1957.
17. Аллен Ч., Ван Аллан Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 446.
18. Cymerman-Craig J. et al., Australian J. Chem., **9**, 222 (1956).
19. Гарднер Дж., Нэйлор К., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 27.
20. Douris R. G., Compt. Rend., **229**, 224 (1949).
21. Elks J. et al., J. Chem. Soc., **1944**, 629.
22. Rafelson M. E., Jr., et al., J. Biol. Chem., **211**, 725 (1954).
23. Hockett R. C., Hudson C. S., J. Am. Chem. Soc., **56**, 1632 (1934).
24. Cohen T., Song I. H., J. Am. Chem. Soc., **87**, 3780 (1965).

КЕТОНЫ

А. ОКИСЛЕНИЕ

1. ИЗ ВТОРИЧНЫХ СПИРТОВ



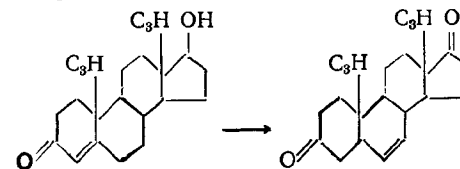
Этот метод синтеза широко применяют для получения кетонов, причем часто он дает высокие выходы. В качестве окислителей используют в основном те же реагенты, что и для превращения первичных спиртов в альдегиды (гл. 10, разд. А.1). Механизм этих реакций рассмотрен в гл. 10, разд. А.1, упоминается в главе, посвященной карбоновым кислотам (гл. 13, разд. Б.1), и подробно описан в литературе [1].

Чаще всего применяют окислительные смеси, например бихромат натрия или калия с серной кислотой, хромовый ангидрид в уксусной или серной кислоте или в пиридине. Реагент Джонса (хромовый ангидрид в водном растворе серной кислоты), добавляемый к раствору спирта в ацетоне (примеры а и б), обладает преимуществом быстрого окисления с высоким выходом при мягких условиях [2]. Этому методу следует отдать предпочтение, если отсутствуют другие легко окисляющиеся функциональные группы или если реакцию проводят в небольшом масштабе. Модификация метода Джонса [3], в которой применяют небольшой избыток бихромата натрия, стехиометрическое количество серной кислоты и воду в качестве растворителя, приводит к образованию превосходных выходов кетонов из цикланолов (пример в).

При окислении стероидов, когда требуется специфичность, используют более мягкие окислители типа N-бромацетамида или N-бромсукцинимид [4]. Так, например, при действии N-бромсукцинимид 6 β -оксигруппа в холестеринтриоле-3 β ,5 α ,6 β превращается в кетогруппу, причем гидроксильные группы в положениях 3 и 5 не затрагиваются [5]. Аналогично 11 α -гидроксильная группа в прегнандиол-3 α ,11 α -оне-20 довольно инертна по отношению к N-бромацетамиду, а группа в положении 3 α окисляется им [6]. Ниже приведен ряд окислителей в порядке возрастания их окислительной способности при комнатной температуре: N-бромсукцинимид в водном растворе ацетона; водный раствор хромата калия, добавляемый к раствору стероида в уксусной кислоте в буферной смеси с ацетатом натрия; смесь водного раствора хромата калия и уксусной кислоты; хромовый ангидрид в водном растворе уксусной кислоты [7].

Для окисления стероидов представляет ценность также диметилсульфоксид с N,N-дициклогексилкарбодимидом и какая-нибудь

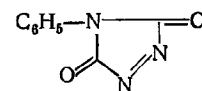
кислота, например фосфорная, фосфористая или циануксусная, фосфат пиридиния или трифторацетат пиридиния [8, 9] (пример е.7). Из тестостерона при действии этих реагентов образуется 92% Δ^4 -андростендиона-3,17 при стоянии в течение ночи при 25 °C



Интересно отметить, что эти реагенты окисляют экваториальный 11 α -оксистероид, не затрагивая 11 β -эпимер.

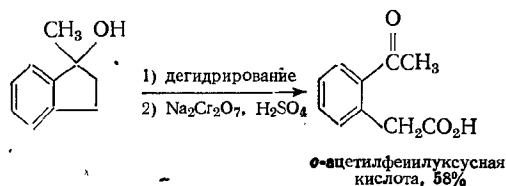
Реагент Пфизнера — Моффата оказался превосходным окислителем для превращения других сложных вторичных спиртов в кетоны. Примерами могут служить мезитилаты углеводов, имеющие свободную гидроксильную группу [10], и некоторые замещенные α -D-альтро- и α -D-глюкопиранозиды, каждый из которых имеет свободную гидроксильную группу [11]. В этих случаях молекула затрагивается только по вторичной спиртовой группе. Эффективным окислителем оказалась также смесь диметилсульфоксида с уксусным ангидридом, особенно для пространственно затрудненных гидроксильных групп [12].

Теперь сделаем некоторые замечания, касающиеся различных окислителей. Оказалось, что следует отдавать предпочтение смеси этилового эфира с хромовой кислотой, особенно для кетонов, способных к эпимеризации [13] (пример е.8). В случае алкалоидов индола, когда примесь индола особенно чувствительна к окислению, весьма хорошим реагентом оказалась окислительная смесь, состоящая из N,N'-дициклогексилкарбодимида, ортофосфорной кислоты и диметилсульфоксида [14]. N-Хлорсукцинимид, будучи более сильным окислителем, чем N-бромсукцинимид, будет превращать большее число разных спиртов в соответствующие кетоны [4]. Двухокись марганца способна окислять α -фенилкарбинолы до кетонов с хорошими выходами. Этот процесс лучше всего проводить в аппарате Дина — Старка для того, чтобы удалять образующуюся воду [15]. Аليفатические вторичные спирты так легко не окисляются. Другим мягким окислителем, преимущество которого состоит в возможности применения в неполярной среде, например в бензоле при 25 °C, является 4-фенил-1,2,4-триазолиндион-3,5



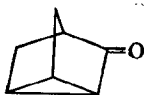
Выходы кетонов при применении этого реагента составляют от 62 до 90% [16].

До некоторой степени селективен процесс окисления вторичных спиртов кислородом воздуха в присутствии платинового катализатора [17]. Так, например, у циклических полиспиртов окисляются только аксиальные гидроксильные группы (пример е.4). Замещенные циклические спирты можно окислить бихроматом натрия и серной кислотой до кетокислот с открытыми цепями (пример е.5); вероятно, это окисление протекает через стадию образования олефина [18].



а) Получение циклооктанона (92—96% из циклооктанола в ацетоне, добавляемого к раствору хромового ангидрида в водной серной кислоте; метод окисления Джонса является быстрым и специфичным) [19].

б) Получение норттрицикланона (79—88% из соответствующего спирта по методу окисления Джонса) [20].



в) Получение 4-этилциклогексанона (90% из 1 моля 4-этилциклогексанола, энергично взмучиваемого в воде, к которому по каплям добавляют 0,40 моля бихромата натрия и 1,33 моля серной кислоты в воде) [3].

г) Получение ментона-1 (83—85% из ментола окислением бихроматом натрия и серной кислотой) [21]; см. также [13].

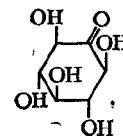
д) Получение холестеранона (83—84% из дигидрохолестерина окислением бихроматом натрия и смесью уксусной и серной кислот) [22].

е) Другие примеры. 1) Холестандиол-3 β ,5 α -он-6 (97% из холестерантриола-3 β ,5 α ,6 β окислением N-бромсукцинимидом в водной смеси метилового спирта с эфиром) [5].

2) Иохимбинон (80% из иохимбина, N,N'-дициклогексилкарбондимида, ортофосфорной кислоты и диметилсульфоксида) [14].

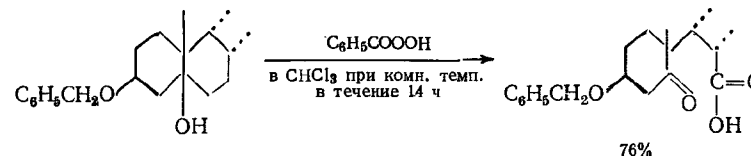
3) Изобутирофенон (77% из соответствующего карбинола, двуокиси марганца и бензола в реакционном сосуде, снабженном ловушкой Дина — Старка) [15].

4) мио-Инозоза-2 (30% из мио-инозита, восстановленной платины из катализатора Адамса и кислорода; продукт очищают через фенилгидразон) [17].

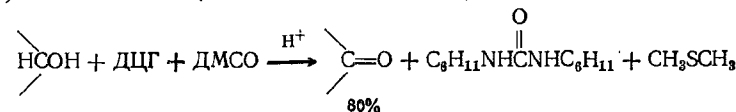


5) 6-Кетознanzоновая кислота (55% из 2-метилциклогексанола, окиси хрома и серной кислоты) [23].

6) 3 β -Бензилокси-5,6-секо-холестан-6-карбоновая кислота [24]

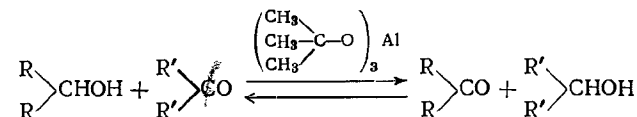


7) Холестанон (80% из холестеранола) [9]



8) 6-м-Метоксифенилгексан-1-он-3 (65% из соответствующего карбинола в двухфазной системе, состоящей из воды и эфира, к которой по каплям добавляют 30—40%-ный избыток 8 н. хромовой кислоты в течение 8 ч; ненасыщенные карбинолы получают при соединении реактива Гриньяра к акриловому альдегиду или присоединением винилмагнийбромида к альдегидам) [25].

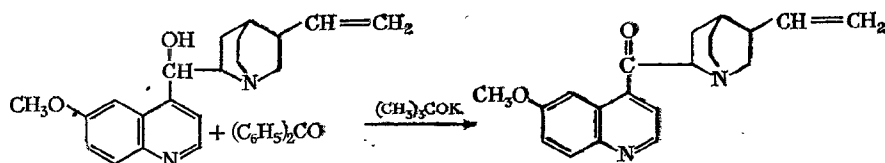
2. ИЗ ВТОРИЧНЫХ СПИРТОВ И ТРЕТ-БУТИЛАТА АЛЮМИНИЯ (РЕАКЦИЯ ОПЕНАУЭРА)



Опубликован обзор [26], посвященный этой реакции, представляющей собой обратную реакцию восстановления по Меервейну — Пондорфу — Верлею. Хотя она применима как к альдегидам (гл. 10, разд. А.3), так и к кетонам, наибольшее значение она имеет для синтеза кетонов, особенно в области стероидов, где так желательны мягкие условия, в которых проводится эта реакция. Для получения альдегидов предпочтительно применение алюмината того спирта, который должен быть окислен, и какого-нибудь альдегида, кипящего примерно на 50° выше, который служил бы для поглощения водорода. Образующийся продукт можно отогнать от этой смеси при пониженном давлении [27]. При обычном проведении реакции можно

применять *трет*-бутилат, изопропилат или фенолят алюминия со смесью ацетона и бензола или циклогексанона и толуола в качестве акцепторов водорода. Время реакции снижается при кипячении в более высококипящей смеси циклогексанона и толуола, хотя с менее устойчивыми соединениями, такими, как стероиды, реакцию проводят при более низких температурах. При окислении соблюдается некоторая специфичность, поскольку такие заместители, как аллил, винил, этинил, бензаль и некоторые другие ненасыщенные боковые цепи, не затрагиваются в ходе этой реакции. Выходы бывают различными, но могут быть и высокими.

В качестве одной из модификаций этой реакции было осуществлено окисление хинина до хининона с выходом 95% при применении *трет*-бутилата калия с бензолом в качестве растворителя и бензофенона в качестве окислителя [28]



Для аминоспиртов, склонных образовывать комплексы с алколятами алюминия, превосходной окислительной смесью является смесь *трет*-бутилата калия, флуоренона и бензола. Использование этой смеси позволило также получить высокий выход хининона из хинина [29], хотя продукт получается более чистым, если окисление проводят при 25 °С в течение 12 ч, а не при 80 °С в течение 10 мин (личное наблюдение одного из авторов).

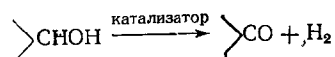
Некоторые замечания, касающиеся ассоциации алколятов алюминия в связи с их применением для реакции Тищенко, можно отнести также к реакции окисления Оппенауэра (гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. Г.1).

а) Получение Δ^4 -холестерона-3 (70—83% из холестерина) [30].

б) Другие примеры. 1) $\Delta^{20,23}$ -24,24-Дифенилхоладиендион-3,11 (86% из $\Delta^{20,23}$ -24,24-дифенилхоладиендион-3-она-11) [31].

2) Метилловый эфир 12-кетостеариновой кислоты (76% из метилового эфира рицинолевой кислоты, ацетона и трифенолята алюминия при взаимодействии в течение 25 ч) [32].

3. ИЗ ВТОРИЧНЫХ СПИРТОВ ДЕГИДРИРОВАНИЕМ

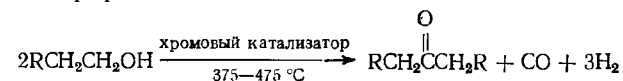


Недостатки этого метода синтеза и применяемых при этом катализаторов рассмотрены в гл. 10 «Альдегиды», разд. А.2. Хромит

меди на целите дает для восьми вторичных спиртов выходы кетонов от 20 до 80% [33]. Жидкофазное дегидрирование при помощи никеля Ренея при температуре кипения или несколько ниже приводит к образованию алифатических кетонов с выходами от 29 до 95% [34]. При применении циклогексанона в качестве акцептора водорода с различными вторичными спиртами получены выходы 30—80% [35].

В промышленности для осуществления реакций дегидрирования в качестве катализаторов используют либо сплав меди и цинка, либо медь при 325 °С, либо никель Ренея при более низкой температуре (некоторые примеры применения таких катализаторов см. в работе [36]).

Первичные спирты можно превратить в кетоны реакцией конденсации — дегидрирования.



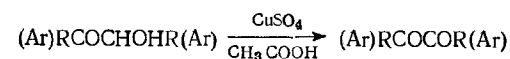
В этой реакции можно применять смесь первичных спиртов; так, например, из смеси этилового и *n*-октилового спиртов образуется 42% метил-*n*-гептилкетона [37].

а) Получение холестерона. Смесь 150 мл толуола, 50 мл циклогексанона, 10—15 г никеля Ренея и 5 г дигидрохолестерина кипятят в течение 24 ч с перемешиванием. Катализатор удаляют фильтрованием и отгоняют при пониженном давлении толуол и циклогексанон. Остаток растворяют в эфире, эфирный раствор фильтруют и выделяют желаемый продукт испарением эфира. При кристаллизации из этилового спирта получают холестерон с выходом 80%, т. пл. 127—129 °С [35].

б) Другие примеры. 1) Октанон-2 (95%, из 26 г октанола-2, который перегоняют в течение 4 ч над 10 г никеля, причем выделяется водород) [34].

2) Ди-*n*-амилкетон (47% из *n*-гексилового спирта при пропускании его над хромовым катализатором при 425 °С; методику приготовления катализатора и другие подробности см. в оригинальной статье [37]).

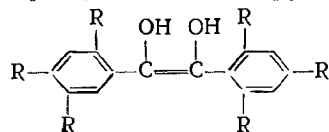
4. ИЗ АЦИЛОИНОВ ИЛИ БЕНЗОИНОВ



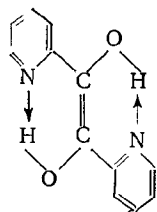
Бензоины или ацилоины, получаемые из соответствующего бензоина или при помощи реакций натрий-эфирной конденсации, очень легко окисляются до 1,2-дикетонов. Для этого можно применять ряд мягких окислителей. В качестве окислителей для бензоинов применяют азотную кислоту [38], воздух и медный купорос в пиридине [39], тетраацетат свинца в ледяной уксусной кислоте [40], бромат и карбонат калия [41], фелингову жидкость [42], катали-

ческие количества солей меди, железа, никеля или кобальта с нитратом аммония в 80%-ной уксусной кислоте [43] и избыток этилата таллия в бензоле [44]. Хотя этилат таллия не применим для превращения ацилоинов в дикетоны, ацетат меди(II) в уксусной кислоте хорошо проводит это окисление [45, 46]. При этих превращениях обычно наблюдаются высокие выходы.

Для бензоинов, существующих преимущественно в форме эндиолов, окисление до бензилов происходит при пропускании тока воздуха через раствор соединения в каком-нибудь органическом растворителе. Для таких таутомernih форм можно предложить два основных типа структур: пространственно затрудненная [47]



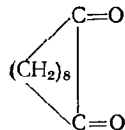
и структура, в которой возможно внутреннее комплексообразование, [47]



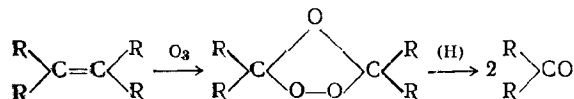
а) Получение бензила (86% из бензоина, воздуха, медного купороса и пиридина) [39].

б) Другие примеры. 1) Фурил (83% из фурина, этилата таллия в этиловом спирте и нитробензола) [48].

2) Себацил [88—89% из себацина, ацетата меди(II) и 50%-ной водной уксусной кислоты] [45].



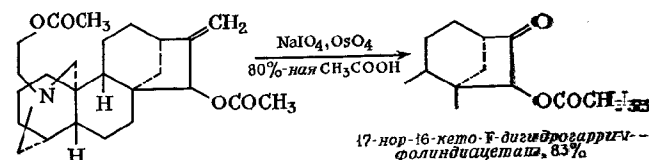
5. ИЗ ОЛЕФИНОВ ЧЕРЕЗ ОЗОНИД И РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ



Этот метод синтеза применим как к альдегидам (гл. 10, разд. А.6), так и к кетонам, хотя для последних его применяют гораздо меньше. Обычно через суспензию или раствор алкена пропускают кислород,

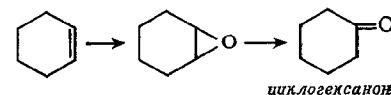
содержащий некоторое количество озона, и разлагают образующийся озонид каким-нибудь восстановителем, например цинком в уксусной кислоте [49] или никелем Ренея [50]. Если в качестве растворителя применяют муравьиную кислоту, из раствора при нейтрализации щелочью может быть выделен соответствующий кетон [51].

Применение периодата натрия в присутствии следов четырехоксида осмия для превращения алкенов в карбонильные соединения рассмотрено в гл. 10, разд. А.6, посвященной альдегидам. Этот метод позволяет окислить до кетонов циклические соединения, содержащие метиленовую группу, присоединенную к кольцу двойной связи, как в случае F-дигидроаррифолиндиацетата [52]

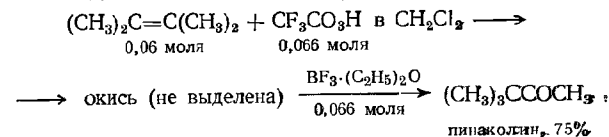


Периодат калия и небольшое количество перманганата калия приводит к окислению такого же типа (пример г.5).

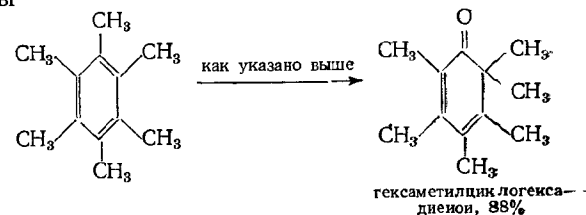
При использовании более мягких окислителей, например какой-нибудь надкислоты, олефины превращаются в окиси олефинов, которые в кислой среде в свою очередь переходят в кетоны (разд. Д.3)



При этой реакции, кроме окисей олефинов, выделены и другие промежуточные соединения, например гликоль [53] и эфир гликоля [54]. Наилучшим методом является следующий [55]:



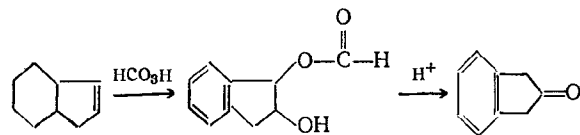
Таким образом можно эпоксидировать даже некоторые сопряженные системы



Другой пример эпоксидирования кислородом с последующей перегруппировкой приведен в примере в.

а) Получение 4,4-бис-(хлорметил)пентанона-2. Суспензию 9 г цимера метилхлорида [2-метил-4,4-бис-(хлорметил)пентен-1] в 100 мл 90%-ной муравьиной кислоты охлаждают до 0 °С; через раствор пропускают кислород, содержащий 6% озона, со скоростью 125 мл/мин до тех пор, пока выходящий газ не перестает окрашивать кислый раствор иодида калия; после прибавления 50 мл воды раствор нейтрализуют при 25 °С 10 М раствором едкого натра и экстрагируют эфиром. Экстракт высушивают над сульфатом натрия и фракционируют; при перегонке получают 8,6 г (95%) указанного кетона, т. кип. 74—75 °С/3 мм [51].

б) Получение инданона-2 (69—81% из индена, 88%-ной му-



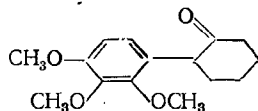
равьиной кислоты, 30%-ной перекиси водорода с последующим добавлением 7%-ной серной кислоты) [54].

в) Получение 10-кетондекановой кислоты. 0,15 моля ундецен-10-овой кислоты добавляют по каплям в течение 2,5 ч к раствору 0,02 моля хлористого палладия и 0,02 моля дигидрата хлорида меди(II) в 50 мл диметилформамида и 4 мл воды при 60—70 °С, пропуская одновременно кислород тонкой струей со скоростью 3,3 л/час. Полученный раствор выливают в холодную разбавленную соляную кислоту и выпадающую в осадок кислоту отфильтровывают, промывают, сушат и перекристаллизовывают из пентана, а затем из этил-ацетата; т. пл. 57—59 °С, выход 89%. Олефин добавляют медленно для того, чтобы он успевал прореагировать, поскольку он замедляет реакцию. Хлорид меди(II) сохраняет палладий в состоянии Pd^{2+} [56].

г) Другие примеры. 1) 3-Ацетат прегнандиол-3(β),11(α)-она-20 (71% сырого продукта при озонировании [3(β),11(α)-оксиэтиохол-анил]метилдифенилэтилена) [49].

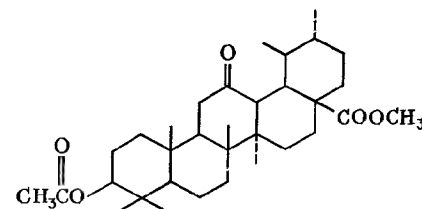
2) 4-Метилтетралон-3 (84% из 4-метил-1,2-дигидронафталина и надбензойной кислоты в хлороформе при температуре ледяной бани) [57].

3) 2-(2',3',4'-Триметоксифенил)циклогексанон [78% из 1-(2',3',4'-

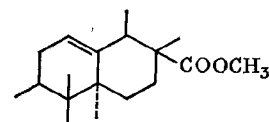


триметоксифенил)циклогексана и надбензойной кислоты в этил-ацетате при 3 °С] [58].

4) Метилловый эфир ацетилурсанол-3β-он-12-карбоновой-28 кислоты

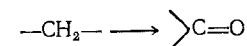


(79% из метилацетилурсолата, перокситрифторуксусной кислоты и карбоната натрия в дихлорметане) [59].



5) 5,5-Диметилбicyclo-[2,1,1]-гексанон-2 (59% из 2-метил-5,5-диметилбicyclo-[2,1,1]-гексана, периодата калия, небольшого количества перманганата калия и карбоната калия в воде после энергичного встряхивания в течение 16 ч) [60].

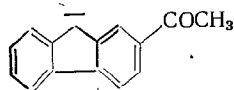
6. ИЗ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ МЕТИЛЕНОВЫЕ ГРУППЫ



Алифатические углеводороды в парообразном состоянии можно окислять до кетонов с хорошими выходами при помощи кислорода и бромистого водорода, который служит источником свободных радикалов (пример а). Окисление циклогексана изучено подробно, поскольку оно находит промышленное применение. Методы окисления, используемые в промышленности, приводят к получению ряда продуктов и в том числе гидроперекиси, спирта, кетона и продуктов расщепления и, по-видимому, мало подходят для применения в лаборатории. Вероятно, наилучшим лабораторным методом превращения углеводорода в кетон является нитрозирование при ультрафиолетовом освещении. При этих условиях, например, из циклогексана, хлористого нитрозила и концентрированной соляной кислоты при температуре от —5 до 5 °С был получен оксим циклогексана со степенью конверсии 45—65% [61].

С другой стороны, метиленовые группы в ароматических соединениях окисляются различными реагентами в жидкой фазе. В примере б приведены случаи окисления кислородом воздуха. Хотя степени превращения невысоки, этот метод синтеза привлекает

выходы 45—91%; анион флуорена



образующийся в небольших количествах в растворе пиридина, чувствителен к окислению, что и объясняет удивительно мягкие условия, в которых протекает реакция; пример 6.4) [81].

4) 2,2'-Карбонил-бис-(5-ацетилтиофен) [88% из 2,2'-метилен-бис-(5-ацетилтиофена) при окислении кислородом в спиртовом растворе едкого кали при комнатной температуре] [82].

5) Метилловый эфир фенилглиоксиловой кислоты (86% в расчете на вступивший в реакцию эфир; из метилового эфира фенилуксусной кислоты, кислорода воздуха и бензоата кобальта при 110—115 °C в течение 36 ч) [70].

в) Химическое окисление метиленовых групп. 1) *n*-Диацетилбензол (88% из *n*-этилацетофенона и водного раствора перманганата калия и нитрата магния при 60 °C) [83].

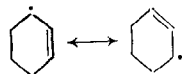
2) 2-Карбоксифлуоренон (флуоренон-2-карбоновая кислота) (67 74% из 2-ацетилфлуорена и бихромата натрия в уксусной кислоте и уксусном ангидриде) [84].

3) 4-Бензоилпиридин (81% из 4-бензилпиридина и двуокиси селена в уксусной кислоте) [85].

4) 2-Бензоилпиридин (86% из 2-бензилпиридина и водного раствора перманганата калия) [86].

5) 6-Бензоилфенантридин (72% из 6-бензил-5,6-дигидрофенантридина и бихромата натрия в уксусной кислоте) [87].

6) Δ²-Циклогексенон (конверсия 37%; из циклогексена и хромового ангидрида в водном растворе уксусной кислоты при комнатной температуре; помимо кетона, образуется 25% адипиновой кислоты) [88]. В качестве промежуточного соединения, вероятно, получается свободный радикал аллильного типа [89]

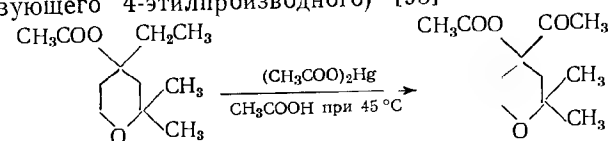


7) Этиловый эфир циклогексилглиоксалевого кислоты (76% в расчете на оксиминоэфир из этилового эфира циклогексилуксусной кислоты, нитрита натрия и этилата натрия при —10 °C; образующийся в качестве промежуточного соединения оксиминоэфир гидролизует формалином и соляной кислотой) [90].

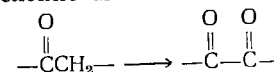
8) Этиловый эфир кетомалоновой кислоты (74—76% из малонового эфира и азотистого ангидрида) [91].

9) Фенил-9-кетодегидроабетинол (70% из фенилдегидроабетинолацетата и CrO₃ в 80%-ном водном растворе уксусной кислоты при 27 °C; окисляется метиленовая группа, соседняя с ароматическим кольцом) [92].

10) 2,2-Диметил-4-ацетокси-4-ацетилтетрагидропиран (90% из соответствующего 4-этилпроизводного) [93]



г) Химическое окисление метиленовых групп в кетонах.



1) Циклогександион-1,2 (60% из циклогексанона и двуокиси селена в водном растворе диоксана) [94].

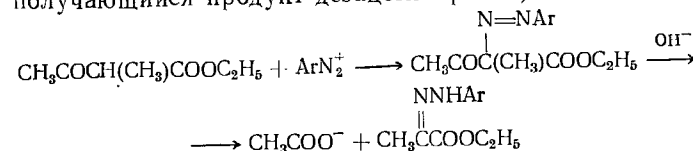
2) Бензил (86% из фенилбензилкетона и двуокиси селена в уксусном ангидриде; приведено много других примеров) [95].

3) Этиловый эфир α-оксиминоацетоуксусной кислоты (63% из этилацетоуксусного эфира, нитрита натрия и ледяной уксусной кислоты) [96].

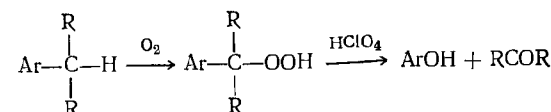
4) 1,3-Диоксим 5-метилциклогексантиона-1,2,3 (70% из 4-метилциклогексанона, изоамилнитрита и концентрированной соляной кислоты при —5 °C) [97].

5) Монофенилгидразон циклогександиона-1,2 (почти количественный выход из этилового эфира циклогексанон-2-карбоновой кислоты и соли бензолдиазония в холодном водном растворе едкого натра) [74].

6) *o*-Нитрофенилгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (83% из этилового эфира 2-метилацетоуксусной кислоты в холодном водном растворе едкого кали, к которому немедленно добавляют соль *o*-нитробензолдиазония; не происходит никакого омыления и получающийся продукт дезацетилирован) [74].



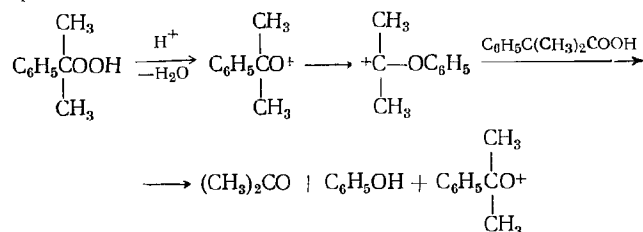
7. ИЗ УГЛЕВОДОДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТРЕТИЧНЫЕ УГЛЕРОДНЫЕ АТОМЫ, ЧЕРЕЗ ГИДРОПЕРЕКИСИ



Опубликован обзор [98], посвященный этой реакции окисления. Как уже указывалось в гл. 4 «Спирты», разд. Г.4а, углеводороды, содержащие атомы водорода в α-положении по отношению к двой-

ной связи или к ароматическому кольцу, можно превратить в гидроперекиси окислением кислородом воздуха [99]. Такие гидроперекиси образуются также из триарилметилхлоридов при действии перекиси водорода и каталитических количеств хлорида олова(IV) [100]. Следует еще раз напомнить, что гидроперекиси по природе взрывчаты, за исключением, возможно, гидроперекисей третичных спиртов. Несмотря на то что в кислой среде (уксусная кислота со следами хлорной кислоты, серной кислоты или сульфата железа) могут быть получены хорошие выходы кетона, этот метод находит лишь ограниченное применение.

При разложении гидроперекисей в зависимости от природы среды образуются самые различные продукты. К счастью, в кислых условиях (уксусная кислота в присутствии 0,1 мол. % хлорной кислоты) выход кетона и окиссоединения может быть количественным, как в случае гидроперекиси α, α -диметилбензила [101]. Реакция протекает с образованием иона оксония

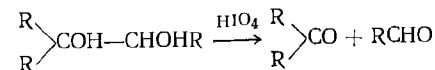


а) Получение *p*-нитробензофенона. 1) *p*-Нитрофенилметилгидроперекись. К 1 г *p*-нитрофенилметилхлорида в 15 мл безводного эфира при 0 °С добавляют 2 мл 90%-ной перекиси водорода и смесь охлаждают на ледяной бане. Через 5 мин при перемешивании медленно добавляют 0,5 мл хлорида олова(IV) и затем после выдерживания в ледяной бане в течение 2 ч или более трижды экстрагируют эфирный раствор ледяной водой, один раз насыщенным ледяным раствором железосаммонийных квасцов и, наконец, ледяной водой с целью удаления иона железа. Эфир после высушивания сульфатом натрия испаряют, а остаток кристаллизуют из водно-спиртовой смеси, в результате чего образуются кристаллы моногидрата указанной гидроперекиси (61–80%), т. пл. 99–101 °С.

2) *p*-Нитробензофенон. К 0,422 г *p*-нитротрифенилметилгидроперекиси в 5 мл ледяной уксусной кислоты при охлаждении добавляют 8 мл хлорной кислоты. При добавлении воды образуется кетон, который после промывания и высушивания весит 0,268 г (94%), т. пл. 136–137 °С. Выход соответствующего фенола, получаемого в виде трибромфенола, составляет 0,331 г (81%) т. пл. 92–93,5 °С [100].

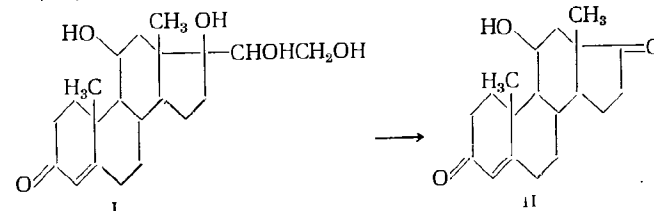
б) Получение ацетона (74% из гидроперекиси изопропилбензола и водного раствора серной кислоты) [102].

8. ИЗ ГЛИКОЛЕЙ

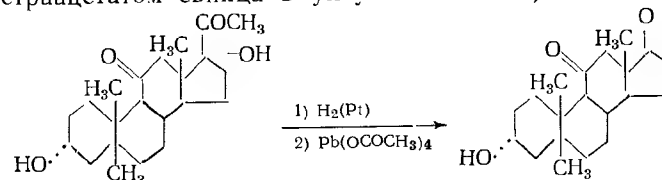


Эта реакция разложения уже рассматривалась в гл. 10 «Альдегиды», разд. А.7. Первичные и вторичные спиртовые группы ведут к образованию формальдегида и более высокомолекулярных альдегидов, а третичные группы образуют кетоны. Применяют главным образом два окислителя: иодную кислоту и тетраацетат свинца [103]. Хотя более широкое применение этот метод синтеза находит в ряду альдегидов, его применяют также и в ряду кетонов как в препаративных целях, так и с целью определения структуры, особенно для кетонов циклического типа, например углеводов. В некоторых случаях эта реакция дает высокие выходы.

а) Получение Δ^4 -андростенон-3,17-диона-3,17 (II) [60% из Δ^4 -прегнен-тетраол-11,17,20,21-она-3 (I) и иодной кислоты] [104]

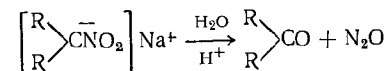


б) Получение этиохоланол-3 α -диона-11,17 (85% из прегнандиол-3 α ,17 α -диона-11,20 путем восстановления с последующим окислением тетраацетатом свинца в уксусной кислоте) [105]



9. ИЗ НИТРОАЛКАНОВ, НАТРИЕВОЙ СОЛИ (РЕАКЦИЯ НЕФА) И ПРИ ПОМОЩИ ДРУГИХ ВНУТРЕННИХ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ

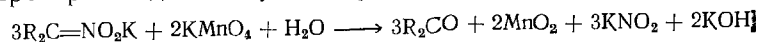
Реакции окисления, рассматриваемые в данном разделе, охватывают те реакции, при которых одна часть молекулы служит окислителем для другой части. По общим результатам можно найти некоторое сходство с внутримолекулярной реакцией Канинцарсо,



при которой альдегид пировиноградной кислоты $\text{CH}_3\text{COCOCHO}$ превращается под действием щелочи в молочную кислоту $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$.

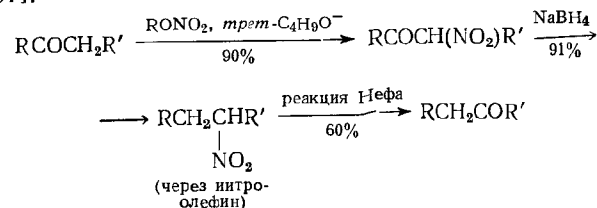
Этот метод синтеза рассмотрен в обзоре [106] и в гл. 10, разд. А.18, посвященной альдегидам, для которых он также применяется. Этот метод позволяет получать с хорошими выходами кетоны из простых нитроалканов и из нитроциклоалканов, подобных нитроциклогексану. В некоторых случаях, например при образовании аддуктов цикlopentadiена и 1-нитроолефинов, реакция не протекает.

Изящной модификацией реакции Нефа является титрование нитроната калия водным раствором перманганата калия, при котором быстро происходит следующая реакция:

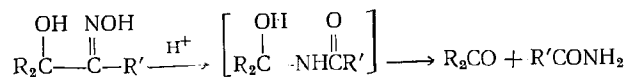


Таким образом можно получать не только кетоны, но и альдегиды; кроме того, эта реакция имеет более широкую область применения, чем реакция Нефа (пример 6).

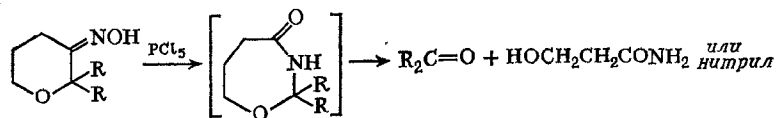
Интерес представляет применение реакции Нефа для превращения кетона в изомерный кетон, например холестанона-3 в холестанон-2 [107]:



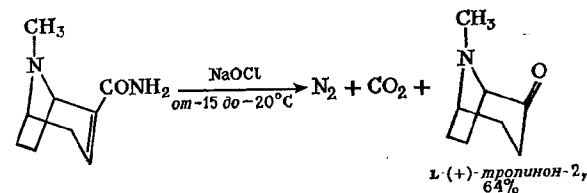
Можно представить себе и другие типы внутренних окислительно-восстановительных реакций. Если состояние окисления атома углерода, содержащего гидроксильную, алкоксильную или аминогруппу, повышается за счет внедрения другой аминогруппы при перегруппировке, образуется промежуточное соединение, которое можно путем гидролиза превратить в кетон



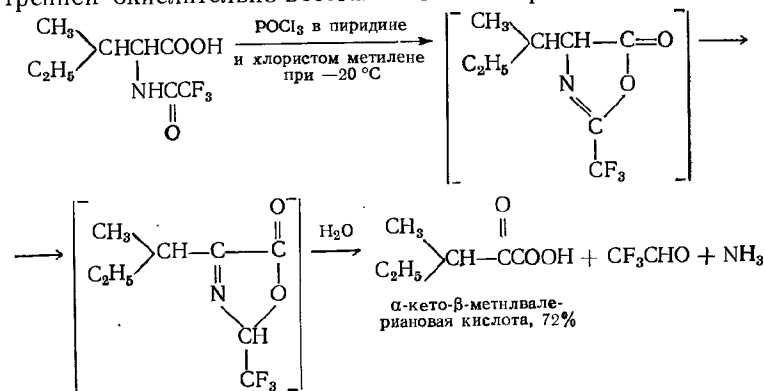
Так, например, бекмановская перегруппировка оксима циклического β -кетозфира приводит к образованию ряда кетонов [108]



Разложение ненасыщенного амида до виниламина по Гофману должно приводить к образованию кетона [109]



В качестве еще одного примера, которым, однако, не исчерпывается эта область, рассмотрим получение кетокислот из аминокислот методом Вейганда, которое также можно рассматривать как пример внутренней окислительно-восстановительной реакции [110]

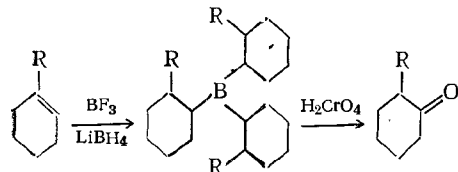


а) Получение 2-(2,3-диметоксифенил)циклогексанона. Раствор 4,8 г 1-(2,3-диметоксифенил)-2-нитроциклогексана в 30 мл этилового спирта смешивают с 5 г едкого натра в 20 мл этилового спирта и смесь медленно добавляют при перемешивании к 400 мл 10%-ной серной кислоты при 0 °С. Всю получающуюся смесь выдерживают во льду в течение 15 мин, нагревают до 60 °С, охлаждают, экстрагируют эфиром и перегоняют. Получается указанный кетон с выходом 2,4 г, т. кип. 180—190 °С/0,1 мм (на бане), который после кристаллизации из смеси эфира и легкого петролейного эфира имеет т. пл. 67—69 °С [111].

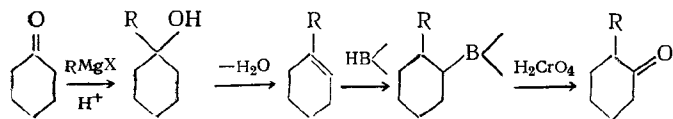
б) Получение циклобутанона. 1 ммоль калиевой соли нитроциклобутана растворяют в 500 мл воды, содержащей 0,01 моля едкого кали и 0,04 моля сульфата магния. Раствор титруют при 0—5 °С водным раствором перманганата до появления устойчивой фиолетовой окраски. Образовавшийся кетон удаляют перегонкой с водяным паром и превращают в 2,4-динитрофенилгидразон, выход 94% [112].

в) Получение 9,10-дигидро-9,10-(11-кетозано)антрацена [87% из 9,10-дигидро-9,10-(11-нитрозано)антрацена либо при подщелачивании едким кали (рН 10), либо при подкислении соляной кислотой (рН 2)] [113].

10. ИЗ АЛКЕНОВ ПОСРЕДСТВОМ ГИДРОБОРИРОВАНИЯ



Выше уже было показано, что борорганические соединения при окислении щелочным раствором перекиси водорода образуют продукт, из которого после щелочного гидролиза получаются спирты (гл. 4, разд. Б.2). Если в качестве окислителя взять хромовую кислоту, то вместо спиртов получаются кетоны [114]. Методика проста. Гидроборирование олефина проводят в этиловом эфире; добавляют небольшой избыток водного раствора хромовой кислоты и смесь кипятят в течение 2 ч. Этот метод удобен для получения из незамещенных кетонов 2-алкил- или 2-арилциклоалканонов

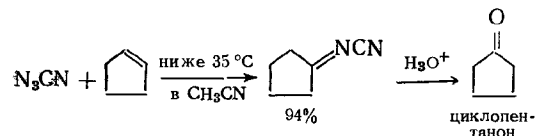


Выходы при окислении 1-алкил- и 1-арилциклоалкенов составляют от 63 до 87%.

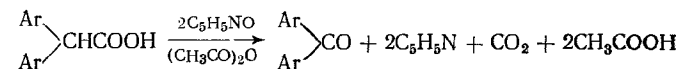
а) Получение 2-метилциклогексанона (87% из 1-метилциклогексена, боргидрида лития и эфирата трехфтористого бора в эфире с последующим добавлением дигидрата бихромата натрия, серной кислоты и воды) [114].

11. ИЗ АЛКЕНОВ С ЦИАНАЗИДОМ

Цианазид, весьма реакционноспособный реагент, с которым можно безопасно работать в безводном ацетонитриле, легко получается из бромистого циана и азиды натрия. Он реагирует с олефинами, образуя цианиминикетоны, которые при гидролизе можно превратить в кетоны [115]

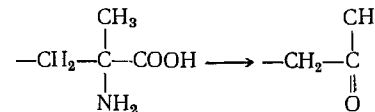


12. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ИЛИ АНГИДРИДОВ КИСЛОТ



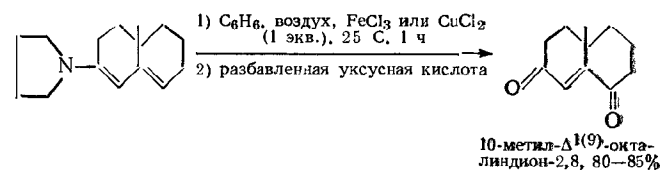
Этот метод синтеза, приводящий к образованию либо альдегидов, либо кетонов, рассмотрен в гл. 10 «Альдегиды», разд. А.20.

13. ИЗ АМИНОВ

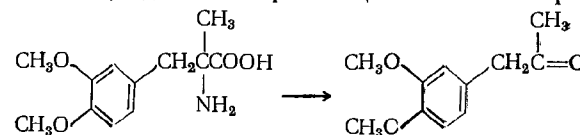


Окисление аминов до иминокетонов или енаминов представляет собой потенциальный путь получения кетонов. Эта реакция не является общей, но находит применение в отдельных случаях, как показано в примерах. Пример а аналогичен окислению аминокислоты до альдегида (гл. 10 «Альдегиды», разд. 3.3).

Кроме того, диенамины можно окислить и в результате гидролиза получить ненасыщенные 1,4-дикетоны [116]

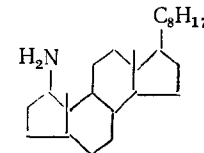


а) Получение 3,4-диметоксифенилацетона. Раствор 4 ммоль



α-метил-3,4-диметоксифенилаланина в 25 мл воды с 10 мл бензола титруют 14 мл гипохлорита натрия (0,3 н. активного хлора) до тех пор, пока не становится положительной реакция с крахмалом. Образовавшийся кетон экстрагируют из водного слоя смесью бензола с эфиром, высушивают и концентрируют, получая 92% 3,4-диметоксифенилацетона [117].

б) Получение Δ-норхолестанона-1 (73% из норамина и трет-бутилгипохлорита с последующим дегидрогалогенированием до иминокетона при помощи этилата натрия и гидролизом разбавленной серной кислотой) [118].

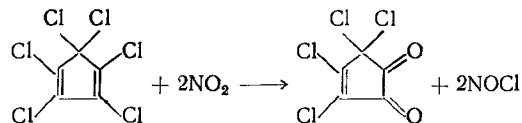


14. ИЗ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ

Гипотетический путь состоит в объединении методов сольволиза и окисления. В большинстве случаев лучше просто окислять спирт, соответствующий данному галогенпроизводному, однако в определенных случаях объединенный метод сольволиза и окисления дает исключительные преимущества, как показано в примере а.

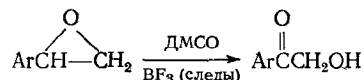
Арилзамещенные фенацилбромиды подвергаются сольволизу и окисляются до diketонов при совместном действии уксусноокислого натрия и диметилсульфоксида (гл. 10 «Альдегиды», разд. А.10).

а) Получение тетрахлорциклопентендиона-1,2 (90% из гекса-



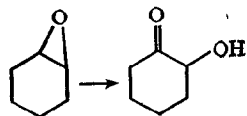
хлорциклопентадиена и двуокиси азота при 60 °С в течение 6 ч в автоклаве; получающийся продукт несколько нестабилен во влажном воздухе) [119].

15. ИЗ ЭПОКИСЕЙ



При окислении эпокисей диметилсульфоксидом в присутствии каталитических количеств трехфтористого бора получаются α-оксикетоны с выходами от 45 до 76% [120].

а) Получение 2-оксициклогексанона. 10 г (0,102 моля) окиси циклогексена и 0,12 мл эфира трифтористого бора в 40 мл диметилсульфоксида нагревают на паровой бане в течение 22 ч.



По истечении 15 и 20 ч добавляют дополнительные порции катализатора (0,06 и 0,04 мл соответственно). После выливания реакционной смеси в ледяную воду и экстракции хлороформом сухой экстракт перегоняют и получают при этом 8,8 г (76%) 2-оксициклогексанона [120].

1. Уотерс У., Механизм окисления органических соединений, изд-во «Мир», М., 1966.

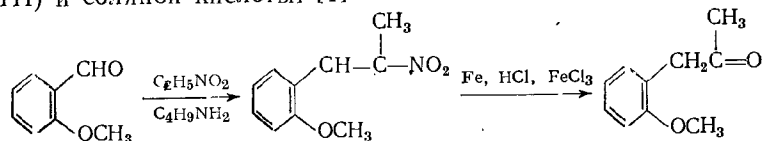
1а. Stewart R., Oxidation Mechanism, Applications to Organic Chemistry, W. A. Benjamin, New York, 1964.

2. Bowden K. et al., J. Chem. Soc., 1946, 39; Jones E. R. H. et al., ibid., 1953, 457, 2548, 3019; Djerassi C. et al., J. Org. Chem., 21, 1547 (1956).
3. Hussey A. S., Baker R. H., J. Org. Chem., 25, 1434 (1960).
4. Filler R., Chem. Rev., 63, 21 (1963).
5. Fieser L. F., Rajagopalan S., J. Am. Chem. Soc., 71, 3935, 3938 (1949).
6. Oliveto E. P. et al., J. Am. Chem. Soc., 75, 1505 (1953).
7. Fieser L. F., Rajagopalan S., J. Am. Chem. Soc., 72, 5530 (1950).
8. Pfizner K. E., Moffatt J. G., J. Am. Chem. Soc., 85, 3027 (1963).
9. Pfizner K. E., Moffatt J. G., J. Am. Chem. Soc., 87, 5661, 5670 (1965).
10. Baker B. R., Buss D. H., J. Org. Chem., 30, 2304 (1965).
11. Baker B. R., Buss D. H., J. Org. Chem., 30, 2308 (1965).
12. Albright J. D., Goldman L., J. Am. Chem. Soc., 89, 2416 (1967).
13. Brown H. C., Garg C. P., J. Am. Chem. Soc., 83, 2952 (1961).
14. Albright J. D., Goldman L., J. Org. Chem., 30, 1107 (1965).
15. Pratt E. F., Van de Castle J. F., J. Org. Chem., 26, 2973 (1961).
16. Cookson R. C. et al., Chem. Commun., 1966, 744.
17. Heyns K., Paulsen H., in Foerst W., «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», Vol. 2, Academic Press, New York, 1963, p. 303.
18. Halford J. O., Weissman B., J. Org. Chem., 18, 30 (1953).
19. Eisenbraun E. J., Org. Syn., 45, 28 (1965).
20. Meinwald J. et al., Org. Syn., 45, 77 (1965).
21. Сэндборн Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 246.
22. Брюс У., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 563.
23. Шеффер Дж., Снодди А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 73.
24. Knof L., App. Chem., 656, 183 (1962).
25. Vanstone A. E., Whitehurst J. S., J. Chem. Soc. (C), 1966, 1972.
26. Дьерасси К., Органические реакции, ИЛ, М., 1953, сб. 6, стр. 235.
27. Schinz H. et al., Helv. Chim. Acta, 31, 2235 (1948); Rüegg R., Jeger O., Helv. Chim. Acta, 31, 1753 (1948); Lauchenauer A., Schinz H., Helv. Chim. Acta, 32, 1265 (1949).
28. Woodward R. B. et al., J. Am. Chem. Soc., 67, 1425 (1945); Rapoport H. et al., J. Org. Chem., 15, 1103 (1950); Gates M., Tschudi G., J. Am. Chem. Soc., 78, 1380 (1956).
29. Warnhoff E. W., Reynolds-Warnhoff P., J. Org. Chem., 28, 1431 (1963).
30. Опенгауер Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 486.
- 30а. Истхем Дж., Тераниши Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 75.
31. Дьерасси К., Органические реакции, ИЛ, М., 1953, сб. 6, стр. 262.
32. Mihara K., Takaoaka K., Nippon. Kagaku. Zasshi, 79, 282 (1958) [C. A., 54, 4366 (1960)].
33. Dunbar R. E., Arnold M. R., J. Org. Chem., 10, 501 (1945).
34. Paul R., Bull. Soc. Chim. France, 8, 507 (1941).
35. Kleiderer E. C., Kornfeld E. C., J. Org. Chem., 13, 455 (1948).
36. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. 4, 4th ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1955, Pt. 2, p. 339.
37. Komarewsky V. I., Coley J. R., J. Am. Chem. Soc., 63, 700, 3269 (1941).
38. Адамс Р., Марвел Ч., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 95.
39. Кларк Х. Дреджер Е., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 83.
40. Baer E., J. Am. Chem. Soc., 62, 1597 (1940).
41. Lespagnol A., Ponthieu P., Bull. Soc. Chim. France, 11, 541 (1944).
42. Kuhn R. et al., Chem. Ber., 76, 900 (1943).
43. Weiss M., Appel M., J. Am. Chem. Soc., 70, 3666 (1948).
44. McHatton L. P., Soulat M. J., J. Chem. Soc., 1952, 2771.

В присутствии достаточного количества кислоты восстановление и гидролиз до кетона можно провести в одну операцию. Этот метод ценен для стероидов, поскольку нитрованием можно ввести нитрогруппы в качестве заместителей у атома углерода, связанного двойной связью, а затем эти группы в свою очередь заменить карбонильным атомом кислорода [2, 3]. В качестве восстановителей обычно применяют цинк и уксусную кислоту или железо и соляную кислоту

либо саму по себе, либо в присутствии хлорида железа(III). Выходы получаются хорошие.

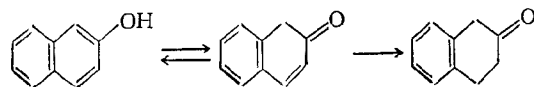
а) Получение *о*-метоксифенилацетона [63—71% из *о*-метоксибензальдегида, нитроэтана, *n*-бутиламина и железа, хлорида железа(III) и соляной кислоты] [4]



б) Другие примеры. 1) Холестанол-3 β -он-6 ацетат (73% из 6-нитрохолестерилацетата, цинковой пыли и уксусной кислоты) [3].

2) 1-Анизилбутанон-2 (86% в виде 2,4-динитрофенилгидразона из 1-анизил-2-нитробутена-1 в ледяной уксусной кислоте над 10%-ным палладированным активированным углем при пропускании водорода) [5].

2. ИЗ ФЕНОЛОВ

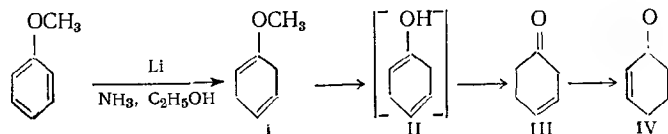


Такие фенолы, как резорцин и β -нафтол, можно частично восстановить до циклоалканонов восстанавливающими агентами, например водородом в присутствии катализаторов — никеля Ренея или восстановленной формы катализатора гидрирования фирмы «Universal Oil Products» [6, 7], хромита меди [8] и палладия с *N*-этилморфолином [9]. Ясно, что этот метод синтеза имеет лишь ограниченное применение, несмотря на то что в некоторых случаях он дает высокие выходы.

а) Получение дигидрорезорцина (циклогександиона-1,3) (85—95% из резорцина, сдкого натра, восстановленной формы катализатора гидрирования фирмы «Universal Oil Products», никеля Ренея и водорода при давлении 70—100 атм при 50 °C [6]; о гидрировании при низком давлении на катализаторе родий на окиси алюминия, выход 85%, см. [10]).

б) Получение β -тетралона (80% из β -нафтола, хромита меди в качестве катализатора и водорода при давлении 100—170 атм при 200 °C) [8].

3. ИЗ ФЕНОЛОВ ИЛИ ЭФИРОВ ФЕНОЛОВ [РЕАКЦИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ БЕРЧА]



Восстановление щелочными металлами, например натрием или литием в жидком аммиаке, называют восстановлением по Берчу. Опубликован обзор [11], посвященный этому вопросу; рассмотрен также механизм этой реакции [12]. В применении к эфирам фенолов первый продукт является эфиром енола (I), который в результате гидролиза может превращаться в нестабильный енол (II); последний в результате таутомерного превращения переходит в кетон (III), который в свою очередь образует некоторое количество сопряженного кетона (IV) [13]. Кетон (IV) обычно образуется в наибольшей степени. Однако при гидролизе эфира енола щавелевой кислотой или 95%-ной уксусной кислотой происходит преимущественное образование несопряженного кетона, тогда как при применении минеральной кислоты основным продуктом является сопряженный кетон [14]. Восстановление обоих этих кетонов приводит к образованию насыщенного кетона.

Поскольку эфиры енолов легко гидролизуются с образованием кетонов (разд. Г.3), этот метод синтеза является методом превращения в кетоны ароматических простых эфиров как с простой, так и со сложной циклической системой, например такой, как система в стероидах [15]. В этих случаях существенное значение имеют экспериментальные условия, например используемый металл, способ его добавления и применяемое количество этилового спирта.

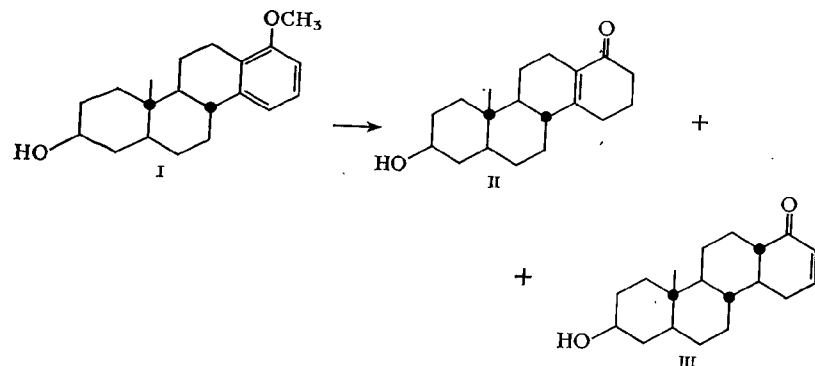
В отличие от простых эфиров фенолы можно восстанавливать, увеличивая количество металлического лития от 1,5 г-атомов/моль фенола до 4 г-атомов/моль [16]. Жидкий аммиак должен быть свободен от коллоидальных частиц солей железа, увеличивающих скорость расходования металла [17].

Система, состоящая из алифатического вторичного амина, лития и спирта, сравнима по восстанавливающему действию с системой с жидким аммиаком и обладает тем преимуществом, что позволяет проводить реакцию при комнатной или более высокой температуре [18].

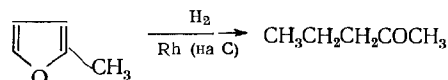
а) Получение циклогексенона-2 и циклогексенона-3 в виде 2,4-динитрофенилгидразонов. На смесь 15 г анизол в 50 мл эфира и 200 мл жидкого аммиака действуют 4,5 г лития (подробности см. в работе [13]), а затем 35 г абсолютного этилового спирта в течение 30 мин. После экстракции эфиром и испарения получают 12,8 г (84%) 2,5-дигидроанизола 80%-ной чистоты, т. кип. 148—149 °C/745 мм. При гидролизе кипячением в водном растворе соляной кислоты в присутствии 2,4-динитрофенилгидразина получают производное соответствующего сопряженного кетона (95%), а при гидролизе на холоду — производное соответствующего несопряженного кетона (88%) [13].

б) Получение *d*, *l*-13,14-дегидро-18-нор- β -гомоэпиандростерона (II) и *d*, *l*-16,17-дегидро-18-нор- β -гомоэпиандростерона (III). Из 1 г соединения I при действии лития, жидкого аммиака и этилового спирта получают 0,980 г маслянистого остатка, состоящего главным

образом из соединений II и III [15]



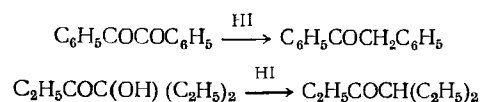
4. ИЗ ФУРАНОВ



Получаемые при восстановлении фуранов продукты сильно меняются в зависимости от природы катализатора, температуры и давления. Как правило, при более низких температурах водород в присутствии таких катализаторов, как осмий и палладий, гидрирует только цикл. Другие катализаторы, например платина на угле или родий на угле, приводят также к раскрытию цикла, причем при температурах около 300 °С на родии на угле реакция почти количественно идет по этому направлению [19].

а) Получение пентанона-2. 30 г 2-метилфурана гидрируют в паровой фазе над родием на угле при объемной скорости 0,1 ч⁻¹. Полученный продукт после высушивания и перегонки на колонке в 40 теоретических тарелок дает пентанон-2 с выходом примерно 100% [19]. Этот кетон получают также с выходом около 95% при гидрировании в присутствии скелетного платинового катализатора Ренея или скелетного медного катализатора Ренея (приготавливаемых при выщелачивании NaOH 10%-ного сплава Pt — Al или 30%-ного сплава Cu — Al соответственно при 275 °С) [20].

5. ИЗ α -ДИКЕТОНОВ И α -КЕТОСПИРТОВ



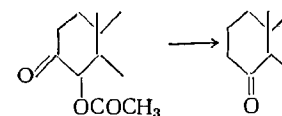
α -Дикетоны и α -кетоспирты, за исключением бензоинов, можно восстановить до насыщенных кетонов иодистоводородной кислотой

в кипящей уксусной кислоте [21]. Этот метод синтеза имеет некоторые преимущества по сравнению с восстановлением цинковой пылью и соляной кислотой α -кетоспиртов, таких, как себацонин [22], в том отношении, что при этом не настолько важен контроль за температурой, а выходы, получаемые этими двумя методами, сравнимы.

Реакция восстановления α -дикетонов, по-видимому, протекает в две стадии: восстановление до соответствующего α -кетоспирта и восстановление этого α -кетоспирта до кетона. Поскольку бензил трудно восстановить до дезоксибензоина, для восстановления енолизующих и неенолизующих кетонов предложены различные механизмы. Относительно возможных направлений реакции смотри оригинальную работу [21].

а) Получение циклодеканона. 3,2 г себацила с чистотой выше 92% в 40 мл уксусной кислоты и 35 г 47%-ной иодистоводородной кислоты кипятят в течение 2,5 ч. Охлажденную смесь выливают в двух- или трехкратное (по объему) количество холодного раствора едкого натра, содержащего достаточное количество бисульфита натрия, чтобы не происходило окрашивания раствора выделяющимся иодом. В результате трех- или четырехкратной экстракции эфиром и выделения продукта из эфирного раствора, проводимого обычным образом, получается 2,5 г желтого масла, которое, по данным газовой хроматографии, содержит 94% циклодеканона (выход 80%) [21].

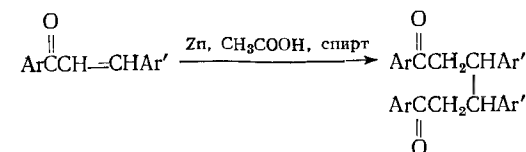
б) Получение холестанона-4 (70% из 4-ацетоксихолестанона-3,



иодистоводородной кислоты и уксусной кислоты) [21].

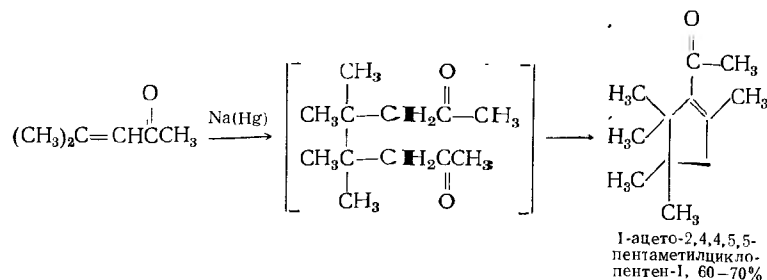
6. ИЗ НЕНАСЫЩЕННЫХ КЕТОНОВ

В условиях, подобных условиям восстановления пинакона, сопряженные кетоны часто сдвигаются, образуя дикетоны



В качестве восстанавливающих агентов применяют также амальгамы алюминия и натрия. После восстановительного сдвига пина-

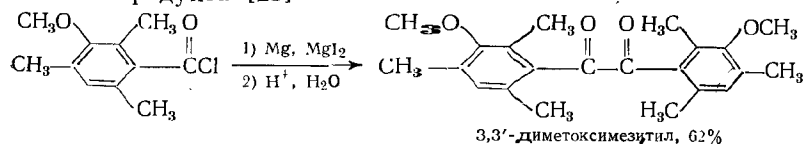
насыщенные алифатические кетоны склонны циклизоваться



а) Получение 1,6-ди-*о*-метоксифенил-3,4-дифенилгександиона-1,6 (67% смеси мезо- и *d,l*-форм из бензала *о*-метоксиацетофенона и цинковой пыли в кипящем спирте, содержащем уксусную кислоту) [24].

7. ИЗ ХЛОРАНГИДРИДОВ КИСЛОТ

Восстановление хлорангидридов кислот обычно приводит к образованию альдегидов. Восстановительное сдвигание, с другой стороны, должно приводить к образованию α,β -дикетонов. И действительно, реакция, ограничивающаяся пространственно затрудненными хлорангидридами, при проведении ее на катализаторе сдвигания (смеси магния и иодистого магния) приводит к образованию желаемого продукта [25]

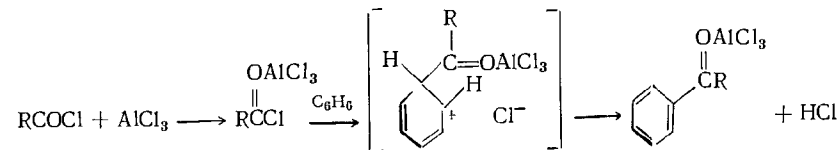


- Hass H. B. et al., J. Org. Chem., **15**, 8 (1950).
- Blunschy L. et al., Helv. Chim. Acta, **29**, 199 (1946).
- Anagnostopoulos C. E., Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., **76**, 532 (1954).
- Хейнцельман Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 44.
- Myers T. C. et al., J. Am. Chem. Soc., **77**, 5655 (1955).
- Томпсон Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 158.
- Papa D., J. Am. Chem. Soc., **71**, 3246 (1949).
- Adkins H. et al., J. Am. Chem. Soc., **70**, 4247 (1948).
- Stork G., Foreman E. L., J. Am. Chem. Soc., **68**, 2172 (1946).
- Sircar J. C., Meyers A. I., J. Org. Chem., **30**, 3206 (1965).
- Birch A. J. et al., Quart. Rev., **4**, 69 (1950); **12**, 17 (1958).
- Brown J. K. et al., Tetrahedron Letters, **1966**, 2621.
- Wilds A. L., Nelson N. A., J. Am. Chem. Soc., **75**, 5360 (1953).
- Burn D., Petrow V., J. Chem. Soc., **1962**, 364; Radlick P., J. Org. Chem., **30**, 3208 (1965); Weinstein B., Fenselau A. H., ibid., **30**, 3209 (1965).
- Johnson W. S. et al., J. Am. Chem. Soc., **78**, 6331 (1956).

- Fried J. et al., J. Am. Chem. Soc., **89** 1044 (1967).
- Физер Л., Физер М., Реагенты для органического синтеза, т. I, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 108–109.
- Benkeser R. A. et al., J. Org. Chem., **28**, 1094 (1963).
- Шуйкин Н. И., Бельский И. Ф., ЖОХ, **29**, 1093, 1096 (1959).
- Шуйкин Н. И., Бельский И. Ф., ДАН СССР, **125**, 345 (1959).
- Reusch W., LeMahieu R., J. Am. Chem. Soc., **86**, 3068 (1964).
- Kon A., Bartel Дж., Смит Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 86.
- Harries C., Hübner F., Ann. Chem., **296**, 295 (1897).
- Jack J. et al., J. Chem. Soc., **1954**, 3684.
- Fuson R. C. et al., J. Am. Chem. Soc., **63**, 2645 (1941).

В. РЕАКЦИЯ ФРИДЕЛЯ — КРАФТСА И ПОДОБНЫЕ РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ

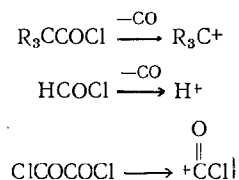
Недавно был опубликован обзор, посвященный обширной области применения реакции ацилирования для получения кетонов [1]. Нет смысла повторять то, что можно найти в этом обзоре, следует только подчеркнуть основные вопросы и сделать несколько замечаний, которые будут полезны химику-синтетику. Наиболее широко распространенная реакция ацилирования Фриделя — Крафтса представляет собой атаку какого-либо комплекса галогенангидрида кислоты на ароматическое кольцо



Катализатор. Задача катализатора — создать на атоме углерода ацильной группы максимальный положительный заряд, чтобы она могла атаковать ароматическое кольцо. Сомнительно, чтобы даже в самых благоприятных условиях атакующим агентом был свободный ион ацилия RCO^+ или комплексный ион ацилия $\text{RC}^+ = \text{OAlCl}_3$. Более вероятно, по-видимому, что эти ионы образуют комплекс с анионами или молекулами растворителя. Хлористый (или бромистый) алюминий в отсутствие растворителя является, вероятно, наиболее реакционноспособным реагентом и действие его может быть несколько уменьшено путем применения таких растворителей, как сероуглерод, нитробензол или нитрометан. Применение этих растворителей дает дополнительные преимущества, поскольку комплексы, образуемые хлористым алюминием, переводятся в раствор. С другой стороны, ацилирование таких активных ароматических колец, как в анизоле, тиофене или полициклических углеводородах, может быть осуществлено при помощи иода, а в некоторых случаях вообще в отсутствие катализатора [2]. В литературе описано очень большое число самых различных катализаторов.

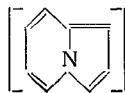
промежуточной активности (их подробное рассмотрение приведено в работе [3]). В последнее время получило распространение применение полифосфорной кислоты.

Ацильная группа. Может быть использовано любое производное кислоты, но обычно применяют ангидриды или хлорангидриды. Для получения максимальных выходов кетонов необходимо брать по крайней мере 1 экв хлористого алюминия при реакции с ацилгалогенидами или 2 экв при реакции с ангидридами. Ацилирующий агент является объемным, слабо электрофильным и потому весьма селективным по своей ориентационной способности. Таким образом, предпочтительным направлением замещения является замещение в *пара*-положение, и поэтому циклы, деактивированные в этом положении, как, например, ацетофеноны, производные ароматических кислот, бензонитрилы, нитробензолы, хинолины, пиридины и подобные им соединения, ацилировать не удастся. Галогенангидриды кислот склонны к выделению в присутствии хлористого алюминия окиси углерода, если остающаяся часть алкильной группы представляет собой стабильный катион.



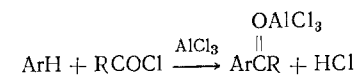
Таким образом, при реакции Фриделя — Крафта оксалилхлорид может образовать хлорангидрид кислоты, кетон или дикетон, причем если кольцо реакционноспособное, то образуется преимущественно дикетон.

Ароматическое кольцо или олефин. Посредством присоединения к ароматическим углеводородам, фенолам, простым ариловым эфирам, галогензамещенным, анилинам и подобного рода соединениям можно ацилировать соединения следующих типов: триалкилсилбензолы, ферроцены, фураны и эфиры фуран-карбоновых кислот, тиофены, пирролы и сложные эфиры пирролов, карбазолы, индолизины



пиразолы, имидазолы (но не имидазолы), окситиазолы (но не тиазолы), фенотиазины (но не феназины). Кроме того, можно ацилировать олефины, углеводороды, которые можно дегидрировать до олефинов, и ацетиленовые углеводороды (так называемая реакция Кондакова, известная также как реакция Дарзана).

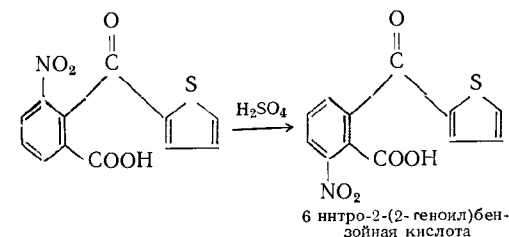
1. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ ИЛИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И АЦИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ



Этот метод синтеза подробно рассмотрен в обзоре [4].

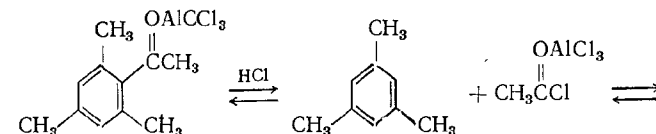
Существенный интерес представляет то, что обычно ацилирование — необратимая реакция вследствие резонансной стабилизации между ацильной группой и ароматическим кольцом. Однако выведение ацильной группы из плоскости ароматического кольца вследствие наличия *орто*-заместителей приводит к нескольким перестроениям ниже интересным последствиям.

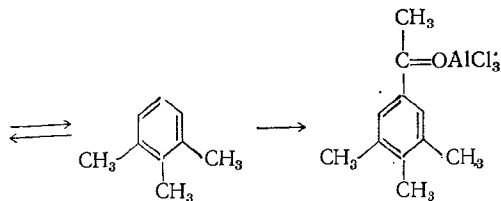
Реакция ацилирования становится обратимой. Реакция ацилирования может быть проведена таким образом, чтобы получался кетон, определяемый кинетикой процесса, или же кетон, определяемый термодинамикой процесса. В качестве примера приведем ацилирование нафталина в нитробензоле, которое приводит к образованию кетона α -ацетонафталина, определяемого кинетикой реакции, а в хлористом этилене или в отсутствие растворителя образуется β -ацетонафталин — продукт, определяемый термодинамикой процесса. Реакция изомеризации Хайши служит другим примером обратимости некоторых реакций ацилирования [5]



Может быть осуществлено диацелирование. Поскольку ацетильная группа выходит из плоскости кольца, ароматическое кольцо дезактивируется не в такой степени, как следовало бы ожидать. Например, мезитиле можно диацелировать.

Может происходить изомеризация алкильных групп. Алкилбензолы легко изомеризуются или диспропорционируют. Если между комплексно связанным кетоном и углеводородом существует равновесие, алкильные группы могут мигрировать в те положения, для которых продукт ацилирования





образуется необратимо, как следует из уравнения реакции. К счастью, эта реакция не протекает при температурах ниже 120 °С. Тем не менее, для того чтобы избежать изомеризации положения алкильного заместителя и диспропорционирования, лучше пользоваться модификацией Перье реакции Фриделя — Крафта, согласно которой сначала комплексуют ацилирующий агент с хлористым алюминием, а затем уже добавляют ароматический углеводород. Примером диспропорционирования может служить реакция, при которой хлористый ацетил медленно добавляют к суспензии этилбензола и хлористого алюминия в сероуглероде, приводящая к образованию в качестве основного продукта 2,4-диэтилацетофенона (неопубликованные данные Пирсона); относительно изомеризации при ацетилировании *n*-трет-бутилтолуола см. работу [6].

Если реагирующие соединения растворимы в полифосфорной кислоте, которая является и катализатором и растворителем, или если наблюдается реакция внутримолекулярного ацилирования, получаются самые высокие выходы [7, 8]. Так, фенолы и простые эфиры фенолов наиболее подходят для межмолекулярных, а ω-арил-алканкарбоновые кислоты — для внутримолекулярных реакций ацилирования (примеры в.6 и в.9). Ацилирование в полифосфорной кислоте протекает через образование соответствующего смешанного ангидрида [9].

а) Получение 3-бензоилпиридина (90—96% из никотиновой кислоты, хлористого тионила, бензола и безводного хлористого алюминия) [10].

б) Получение α-тетралона (91—96% из бензола, γ-бутиролактона и безводного хлористого алюминия [11]; 75—86% из γ-фенилмасляной и полифосфорной кислот при нагревании до 90 °С) [12].

в) Другие примеры. 1) 3-Ацетил-2,5-диметилфуран [87% из 2,5-диметилфурана, уксусного ангидрида и хлорида олова (IV)] [13].

2) 2,2',4,4'-Тетраоксибензофенон (75% из β-резорциловой кислоты, резорцина, хлорокси фосфора и плавящего хлористого цинка) [14].

3) Метилловый эфир β-(2,3,4-триметоксибензоил)пропионовой кислоты (79% из триметилпирогаллола, β-карбометоксипропионовой кислоты и полифосфорной кислоты) [15].

4) 3-Хлор-4-фторацетофенон (80% из о-хлорфторбензола, хлористого ацетила и хлористого алюминия в сероуглероде; ориентация определяется атомом фтора) [16].

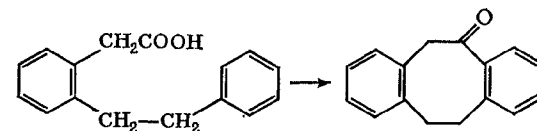
5) 4,4'-бис-(Диметиламино)бензил (38—42% из диметиланилина, оксалилхлорида и хлористого алюминия в сероуглероде) [17].

6) 6-Ацетил-2-метоксинафталин (82% из 2-метоксинафталина и уксусной кислоты в полифосфорной кислоте при 80—85 °С в течение нескольких часов) [18].

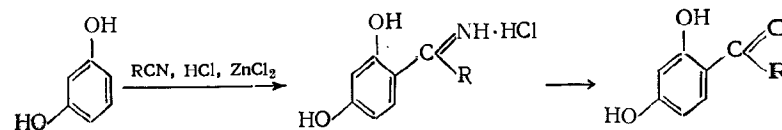
7) 2-Метил-3,4-диметоксиацетофенон (70% из 2,3-диметокситолуола, уксусного ангидрида и полифосфорной кислоты; происходит замещение в положение 6 исходного соединения. Если вместо полифосфорной кислоты применять хлористый алюминий или при более объемистом ацилирующем агенте, происходит образование довольно значительного количества продукта, замещенного в положение 5) [19].

8) 4-Аминобензофенон (84% из бензанилида, ангидрида бензойной кислоты и полифосфорной кислоты при 150 °С в течение 3 ч) [20].

9) 1,2,5,6-Дибензциклооктадиен-1,5-он-3 [93% из о-(β-фенилэтил)-фенилуксусной кислоты в горячей полифосфорной кислоте в течение 2 ч] [21].



2. ИЗ ФЕНОЛОВ И НИТРИЛОВ (РЕАКЦИЯ ХОЕША)

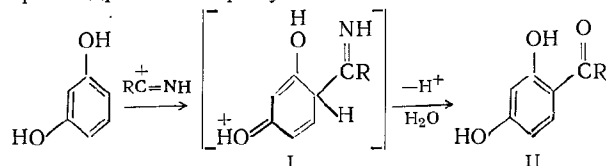


Опубликована исчерпывающая работа [22], посвященная этому методу синтеза. В этой реакции принимают участие следующие четыре компонента: ароматическое соединение, например фенол, эфир фенола, производное пиррола или фурана; нитрил; кислота, например соляная или серная; катализатор, например хлорид или бромид цинка, хлорид алюминия или железа (III); однако в некоторых случаях катализатора не требуется.

При этом методе синтеза смещения заместителей не происходит. Выходы для ароматических соединений увеличиваются, если имеется более чем один заместитель донорного типа (ОН, ОР, R), особенно если они занимают *мета*-положение, поскольку при этом активизирующее действие заместителей испытывают одни и те же атомы углерода. Атом галогена, находящийся в *орто*-положении по отношению к гидроксильной группе, снижает активность, тогда как нитрогруппа в этом же положении ингибирует реакцию. Эту реакцию можно применять к углеводородам и их галогенпроизводным, особенно в

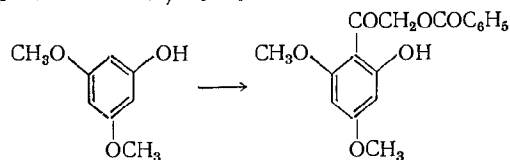
том случае, если в качестве катализатора используют хлористый алюминий и если применяют избыток углеводородного растворителя. Выходы несколько различаются, однако в наиболее благоприятных случаях удается получить 75—90%.

В настоящее время общепринято, что атакующая частица представляет собой карбоний-ион $R-\overset{+}{C}=NH$, образующийся при присоединении протона к нитрилу. Этот ион атакует соответствующий фенол, давая наиболее стабильный σ -комплекс (I), который теряет протон и при гидролизе образует кетон II.

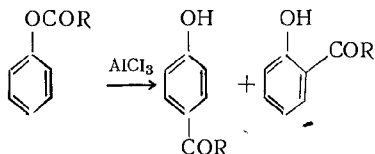


а) Получение флороацетофенона (74—87% из флороглюцина, безводного ацетонитрила, HCl и плавящего хлористого цинка) [23].

б) Другие примеры. 1) 2,4-Диметокси-6-оксибензилбензоилокси-метилкетон (62% из диметилового эфира флороглюцина, бензоилоксиацетонитрила и HCl) [24].



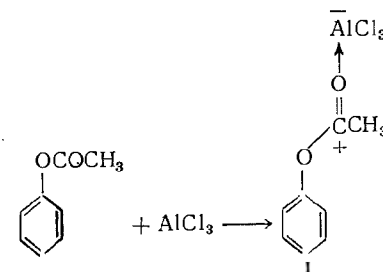
3. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ФЕНОЛОВ (ПЕРЕГРУППИРОВКА ФРИСА)



Этой реакции посвящено несколько обзоров [25, 26]. Ее можно рассматривать как вариант реакции Фриделя — Крафтса, поскольку катализатор для обеих реакций один и тот же; фенол и хлорангидрид кислоты, используемые для реакции Фриделя — Крафтса, могут образовать сложный эфир, используемый в реакции Фриса, а кетоны фенолов можно получить обоими методами. Однако во многих случаях для синтеза кетонов фенолов метод Фриса лучше, в том отношении, что он позволяет избежать осложнений, являющихся следствием образования фенолятов алюминия. Недостаток метода, конечно, состоит в том, что образуются как *o*-, так и *p*-оксикетоны.

Применяемые для этой реакции катализаторы, в основном галогениды металлов, весьма разнообразны. Наиболее часто используются, по-видимому, хлориды алюминия, олова(IV), титана(IV) и цинка. Находят применение также катализаторы других типов: *n*-толуолсульфокислота, фтористый водород, трехфтористый бор и в особенности полифосфорная кислота; в некоторых случаях реакцию проводят в отсутствие катализатора. В этих случаях применяют облучение в полярных растворителях, например в метилом спирте; такая реакция называется фотореакцией Фриса. Так, при облучении фенолового эфира салициловой кислоты получают 28% 2,2'- и 32% 2,4'-диоксибензофенона [27]. Термическую реакцию обычно проводят, нагревая смесь сложного эфира и катализатора до 80—180 °C или (используя какой-нибудь растворитель) при более низкой температуре. В качестве растворителей применяют нитробензол, тетрагидроэтан, сероуглерод или хлорбензол.

Несмотря на многочисленные исследования реакции Фриса, механизм ее все еще не ясен. Весьма трудно предложить такой механизм, который удовлетворительно описывал бы все известные факты. В качестве иллюстрации можно сослаться на один пример. Из *m*-крезилатацетата в нитробензоле при комнатной температуре образуется 4-оксикетон [28], а из *m*-крезилпропионата в этих же условиях — 2-оксикетон [29]. По-видимому, можно согласиться [25], что перегруппировка в *пара*-положение является межмолекулярной, а перегруппировка в *орто*-положение — внутримолекулярной и что атакующим ионом ацилия является ион RCO^+ .



Так, в комплексе I ацилий-ион CH_3CO^+ может отделяться и атаковать *пара*-положение с повышенной электронной плотностью, по всей вероятности другой молекулы, или он может просто перемещаться внутри молекулы в *орто*-положение с повышенной электронной плотностью. Соотношение *орто* — *пара*-производных несколько возрастает при увеличении температуры или при избытке хлористого водорода либо хлористого алюминия.

а) Получение *o*- и *p*-оксипропиофенона (32—35% *орто*- и 45—50% *пара*-изомеров из фенолового эфира пропионовой кислоты и

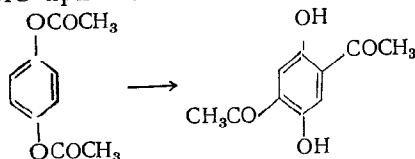
безводного хлористого алюминия в сероуглероде; *пара*-производное выделяется в виде твердого соединения, а *орто*-производное — в виде масла) [30].

б) Другие примеры. 1) 2-Окси-6-метилпропиофенон (93% из 3-метилфенилового эфира пропионовой кислоты и безводного хлористого алюминия при 120—140 °C) [29].

2) *Оксиацетофеноны* (20% *орто*- и около 53—65% *пара*-замещенных; исходным соединением может служить либо фенилацетат, либо фенол и уксусная кислота вместе с горячей полифосфорной кислотой; фениловый эфир бензойной кислоты при этих же условиях дает очень плохие выходы оксибензофенона) [31].

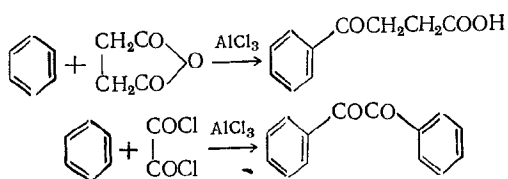
3) 2,4-Диксиизобутирофенон (69% из изомасляной кислоты, резорцина и высущенной сильноокислой смолы амберлит IR-120 при 160 °C в течение нескольких часов; таким же путем можно с успехом ацилировать пирогаллол, у дозлетворительно — флороглюцин и очень плохо — гидрохинон) [32].

4) 2,5-Диацетилгидрохинон (60% из 2 г диацетата гидрохинона при добавлении его при 140 °C к смеси 10 г безводного $AlCl_3$ и 2 г



$NaCl$, после чего температуру быстро поднимают до 180 °C и выдерживают при 180—200 °C в течение 2 мин) [33].

4. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ ИЛИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АЦИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ



Этому методу синтеза посвящены многие обзоры [34—39]. Из упомянутых четырех типов ацилирующих агентов чаще всего применяют циклические ангидриды. Обычно образуются кетокислоты и diketоны, хотя не удивительно, что получаются и другие соединения, поскольку в реакционной смеси присутствует большое число реакционноспособных групп.

Наиболее широкое применение как катализатор находит хлористый алюминий, за исключением, возможно, тех случаев, когда ацилирующим агентом служит какая-нибудь кислота. В качестве катализаторов используют также хлорид олова (IV), хлорид цинка,

трихлористый бор, фтористый водород, хлорную, фосфорную и полифосфорную кислоты. Количество хлористого алюминия, рекомендуемое для проведения реакции в отсутствии других комплексообразующих групп, приведено в табл. 1 [40]. Обычно приме-

Таблица 1

Ацилирующий агент	Продукт	
	кетокислота, г	дикетон, г
Ангидрид	2—2,2	3—3,5
Дикислота	(3—3,6)	4—5,5
Хлорангидрид кислого эфира	2—2,2	—
Дихлорзамещенное	(1—2)	2—2,2

няют какой-нибудь растворитель, однако в качестве разбавителя может служить избыток одного из компонентов. Типичными растворителями являются нитробензол, нитрометан, симметричный тетра-хлорэтан, сероуглерод и бензол. Условия проведения реакции, которые часто имеют очень большое значение, приведены в работах [34, 41].

Одна из самых важных реакций конденсации циклических ангидридов — синтез *о*-бензоилбензойной кислоты из фталевого ангидрида и бензола с последующей циклизацией, приводящей к образованию антрахинона. Опубликован обзор [42], посвященный этому методу синтеза.

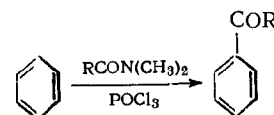
а) Получение β -бензоилпропионовой кислоты (77—82% из бензола, ангидрида янтарной кислоты и безводного хлористого алюминия с применением в качестве растворителя избытка бензола) [43].

б) Получение 1,4-дibenзоилбутана (75—81% в расчете на адипиновую кислоту из хлорангидрида адипиновой кислоты, бензола и безводного хлористого алюминия с использованием в качестве растворителя избытка бензола) [44].

в) Другие примеры. 1) 2,5-Дифенил-3,4-димезитоилфуран (74% из 2,5-дифенилфуран-3,4-дикарбонилхлорида, мезитилена, взятого в избытке, и безводного хлористого алюминия) [45].

2) ω -Бензоилпеларгоновая кислота $C_6H_5CO(CH_2)_8COOH$ (80% из себаиновой кислоты, бензола, взятого в избытке, и четыреххлористого кремния, дающих смешанный ангидрид, на который действуют безводным хлористым алюминием) [46].

5. ИЗ АРЕНОВ И N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ



Этот метод синтеза рассмотрен в гл. 10 «Альдегиды», разд. В.6 при обсуждении реакции Вильсмейера, в которой атакующими реагентами являются замещенные формамиды. Если использовать другие амиды гомологического ряда, то в присутствии хлорокиси фосфора можно получить кетоны. Таким путем было проведено ацилирование диметиланилина [47], пиррола и различных индолов [48, 49]. Попытки ацилировать β -этоксинафталин, тиофен и флуорен не увенчались успехом [49]. С другой стороны, пирролы очень хорошо конденсируются, образуя кетоны (пример 6.2). Выходы бывают различными.

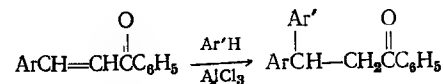
а) Получение 5-бензилокси-3-ацетилиндола. К 18 мл N,N-диметилацетамида при 5 °С добавляют 7 мл хлорокиси фосфора с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 20 °С. Затем добавляют раствор 12,5 г 5-бензилоксииндола и 9 мл N,N-диметилацетамида с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 40 °С. После нагревания смеси до 87 °С в течение 2 ч реакционную массу охлаждают, растворяют в воде и экстрагируют эфиром. Водный раствор подщелачивают едким натром и образующийся твердый продукт промывают водой, кипятят в спирте, содержащем дарко 60, и фильтруют. При охлаждении этот раствор дает 10,5 г (71%) названного кетона, т. пл. 189—190 °С [49].

б) Другие примеры. 1) *n*-Диметиламинобензофенон (85% из диметиланилина, хлорокиси фосфора и бензанилида) [47].

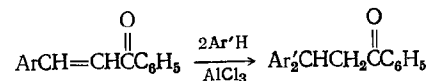
2) 2-Хлорацетилпиррол (54% из N,N-диэтилхлорацетамида, хлорокиси фосфора и пиррола при взаимодействии при комнатной температуре в течение ночи) [50].

6. ИЗ АРЕНОВ И НЕНАСЫЩЕННЫХ КЕТОНОВ И α -ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ КЕТОНОВ

Ненасыщенные кетоны представляют собой потенциальные алкилирующие агенты в реакции Фриделя — Крафтса [51]; арилирование ненасыщенных кетонов реактивами Гриньяра описано в разд. 3.6.

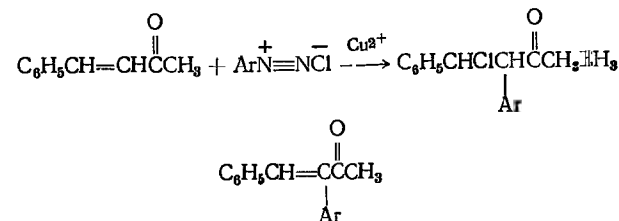


При алкилировании возможно замещение одной арильной группы на другую



В качестве агентов алкилирования можно применять также α -галогензамещенные кетоны, но они дают довольно плохие выходы.

Хотя реакция арилирования по Меервейну и не относится к реакциям Фриделя — Крафтса, ее можно применять к ненасыщенным кетонам для получения продуктов, подобных вышеописанным.



Выходы при этом составляют от 20 до 45%, а ориентация арильной группы объясняется стабильностью радикала, образующегося в качестве промежуточного продукта [52].

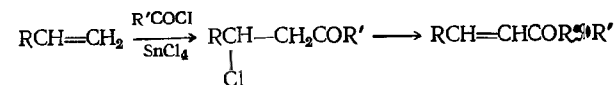
а) Получение α,α -дифенилацетона (53—57% из α -бром- α -фенилацетона, бензола и хлористого алюминия) [53].

б) Получение 3,3-дифенилпропиофенона (90% из бензальацетона, бензола и хлористого алюминия) [54].

в) Получение 1,1,3-трифенилпропанона (17% из α -бромдибензилкетона, бензола и хлористого алюминия) [55].

7. ИЗ НЕНАСЫЩЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ И АЦИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ

В этом разделе обсуждается главным образом присоединение ацильных групп к олефинам. Если реакция по своей природе электрофильна, т. е. включает образование иона ацилия или образующего им комплекса, она называется реакцией Кондакова

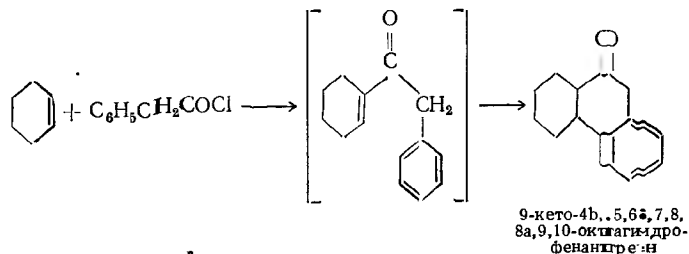


Однако, поскольку комплексы окиси углерода с боранами или с никелем(IV) образуют с ненасыщенными соединениями π -аналогичные продукты присоединения, эти реакции рассматриваются также в разделе, посвященном присоединению к олефинам ацильных свободных радикалов (разд. Е.7). Этот раздел завершается кратким рассмотрением присоединения ионов карбония к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям и несколько более подробным рассмотрением димеризации кетенов.

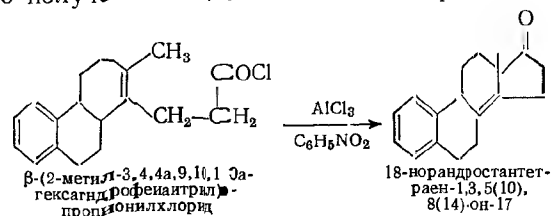
Реакция Кондакова, будучи весьма разносторонней реакцией, позволяет получать самые различные кетоны, которые трудно синтезировать другим путем. Опубликован отличный обзор [56], посвященный этой реакции, написанный исследователями, глубоко изучавшими эту реакцию. Выходы в этой реакции не очень высоки, поскольку имеется много потенциально возможных побочных реакций, затрагивающих олефиновую группу. Возможными продуктами

являются β -хлоркетоны, изомерные ненасыщенные кетоны, продукты диацилирования, в том числе соли пирилия [56a], алкилгалогениды и полимеры. Самым лучшим катализатором служит хлорид олова(IV), однако, как было показано, если предпринимать предосторожности для того, чтобы использовать только эквивалентные количества ацилгалогенида и хлористого алюминия, эффективными катализаторами будут также хлористый цинк и хлористый алюминий. Эти меры предосторожности можно осуществить, растворяя хлористый алюминий и ацилгалогенид в метилхлориде и декантируя этот раствор с избытка хлористого алюминия. Ол ефин следует добавлять последним. Выходы при такой методике составляют от 40 до 57% [57].

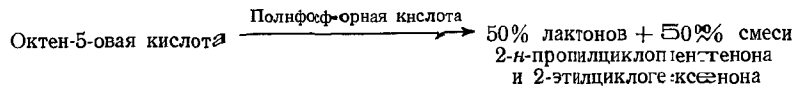
При применении ненасыщенных или ароматических кислот образующийся ненасыщенный кетон может подвергаться циклизации [58]:



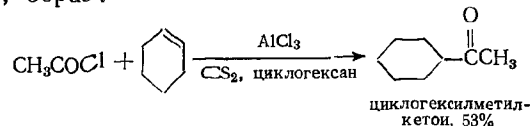
И действительно, внутримолекулярная циклизация представляет собой способ получения соединений типа стероидов [59]



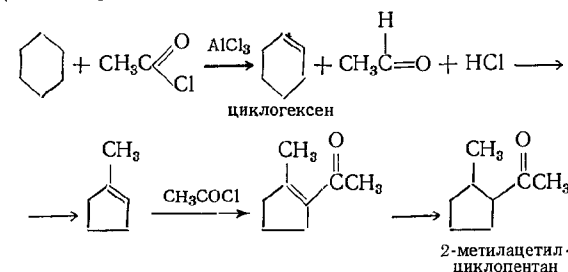
Олефиновые кислоты самых различных типов циклизуются так, как показано ниже [60]



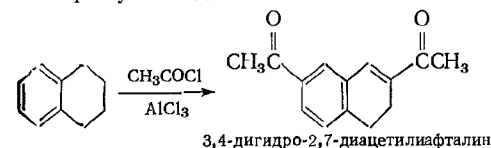
При применении растворителя, представляющего собой источник гидрид-ионов, образуются насыщенные кетоны [61]



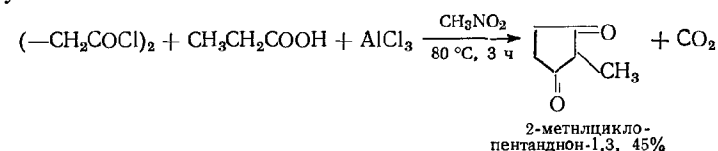
Насыщенные углеводороды также можно ацилировать, но их следует сначала дегидрировать *in situ* до олефинов. Для этого требуются несколько более жесткие условия и может происходить скелетная изомеризация [62]



Из тетралина образуется дикетон [63]



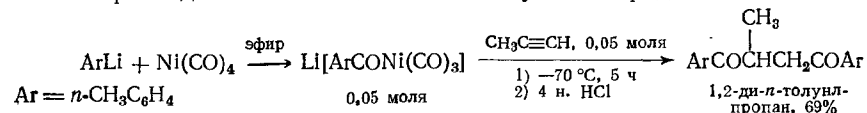
Ацилирование кислот происходит, вероятно, через их енольную форму [64]



При ацилировании ацетиленовых углеводородов образуются β -галогензамещенные винилкетоны, причем выходы бывают различными, как плохими, так и удовлетворительными [65]

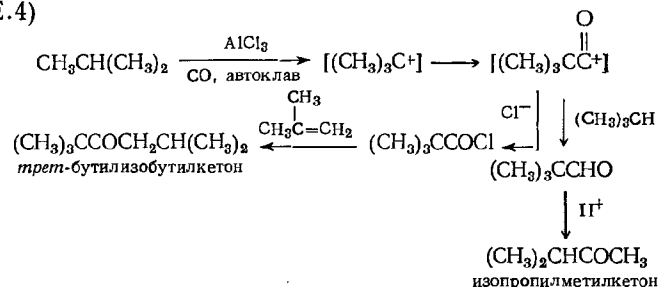


Недавно предложенная модификация этой реакции расширяет область присоединения к ацетиленовым углеводородам [66]



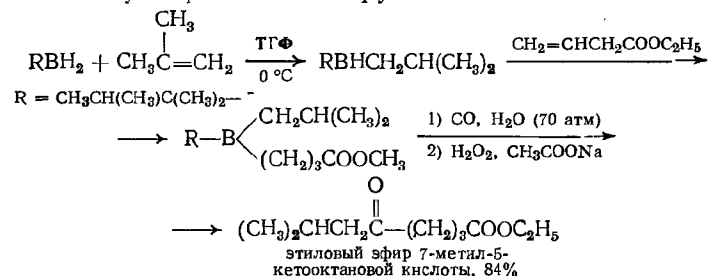
Не подлежит сомнению, что с этим ацилирующим агентом будут проведены и другие реакции присоединения.

Кетоны могут быть получены, кроме того, из алканов и окиси углерода [67] в присутствии какого-либо электрофильного катализатора (см. аналогичные реакции для получения кислот, гл. 13, разд. Е.4)



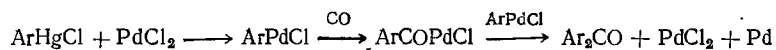
Из этой смеси были выделены оба кетона наряду с триметилуксусной кислотой. Аналогичным образом из этилена, окиси углерода и водорода в присутствии кобальтового катализатора получают пентанон-3 с выходом более 50% [68] (см. также пример 6.4).

Другой метод фиксации окиси углерода — присоединение к боранам. Эта реакция допускает использование соединений с любым заместителем у карбонильной группы [69]



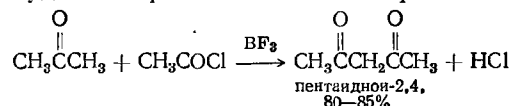
1,3-Диены, такие, как изопрен, образуют циклопентаноны, например 3-метилциклопентанон (46%).

Четвертый метод фиксации окиси углерода осуществляется при помощи солей палладия [70]



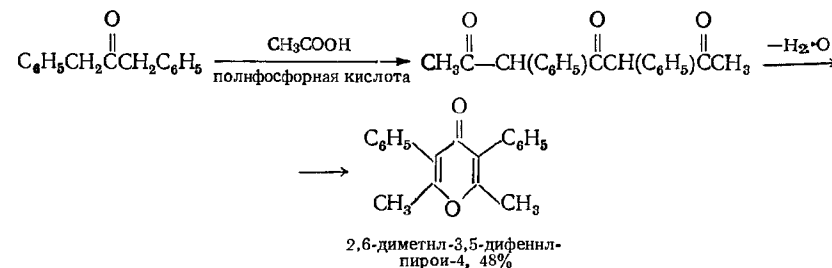
Выходы бензофенонов низки.

Кетоны в их енольной форме можно ацилировать с образованием β-дикетонов с удовлетворительными или хорошими выходами [71]



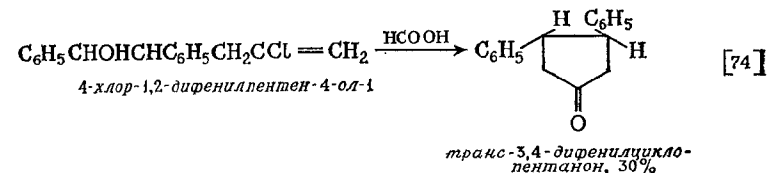
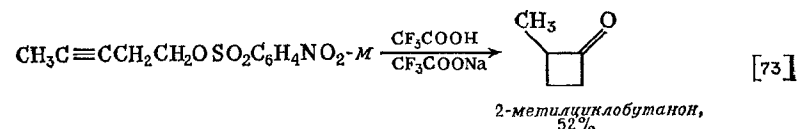
Особенно хорошими ацилирующими агентами являются сложные эфиры енолов; изопропенилацетат, например, образует с ацетук-

сусным эфиром и серной кислотой в качестве катализатора этиловый эфир диацетуксусной кислоты. При диацилировании кетонов с последующей циклизацией можно получить пироны [72]

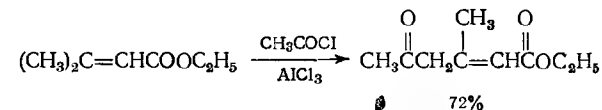


Можно ацилировать также енольную форму амида (пример 6.3). Приведены примеры, не рассмотренные Неницеску [56].

Не только ацилий-ионы, но и карбониевые ионы присоединяются к ненасыщенным соединениям, например



а) Получение этилового эфира 4-ацетил-3-метилбутен-2-овой кислоты [75]. В недавно опубликованном сообщении указывается,

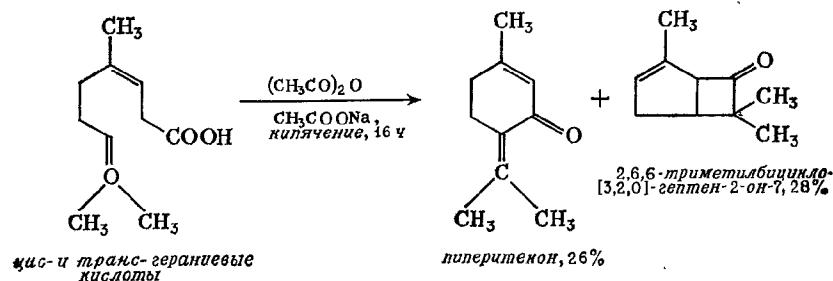


что этот продукт является, по-видимому, смесью Δ²- и Δ³-ненасыщенных сложных эфиров [76].

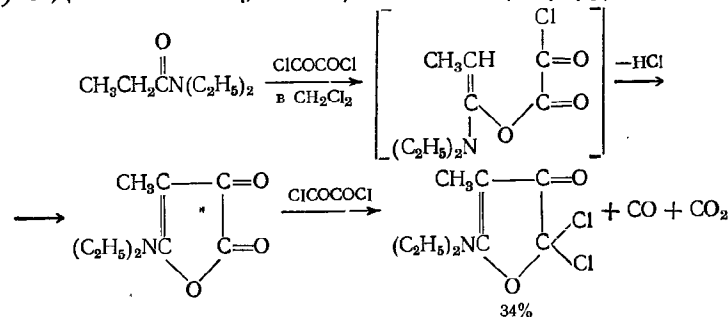
б) Другие примеры. 1) 2-Ацетилциклопентандион-1,3 [50% из ангидрида янтарной кислоты, изопропенилацетата, 2 экв хлористого

алюминия в кипящем дихлорэтилене; аналогичным образом получают 2-ацетилциклогександион-1,3 (40%) [77].

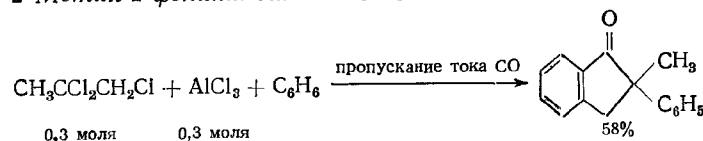
2) Пиперитенон [78]



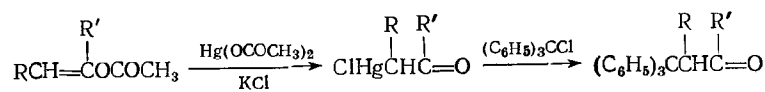
3) 5-Диэтиламино-2,2-дихлор-4-метил-3-(2H)-фуранон [79]



4) 2-Метил-2-фенилинданон-1 [80]

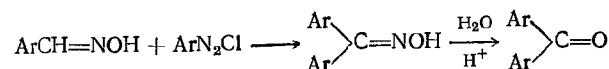


8. ИЗ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЧЕРЕЗ СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ХЛОМЕРКУРКЕТОНЫ



Этот метод синтеза рассмотрен в гл. 10 «Альдегиды», разд. В.10.

9. ИЗ АЛЬДОКСИМОВ И СОЛЕЙ ДИАЗОНИЯ



Этот метод, применимый для получения ароматических кетонов, рассмотрен в гл. 10 «Альдегиды», разд. В.11. При использовании какого-нибудь другого оксима, а не формальдоксима, образуются кетоны, а не альдегиды. Выходы при этой реакции получаются низкие — ниже, чем при получении альдегидов этим же методом. Поэтому этот способ используется только в специальных случаях, например при получении 4-ацетилфталевой кислоты из диметилового эфира 4-аминофталевой кислоты [81].

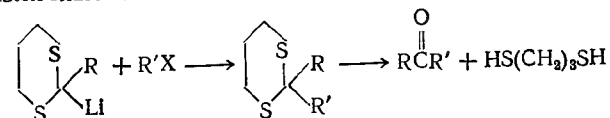
- Olah G., Friedel-Crafts and Related Reactions, Vol. 3, Interscience Publishers New York, 1964, Pt. 1 and 2.
- Dominguez X. A. et al., J. Am. Chem. Soc., **76**, 5150 (1954).
- [1], Vol. 1, 1964, p. 201; Rinehart K. L., Jr., et al., J. Am. Chem. Soc., **84**, 3263 (1962).
- Gore P. H., [1], Pt. 1, pp. 1—382.
- Newman M. S., Ihrman K. G., J. Am. Chem. Soc., **80**, 3652 (1958).
- Heintzelman W. J., Corson B. B., J. Org. Chem., **22**, 25 (1957).
- Uhlig F., Snyder H. R., Advan. Org. Chem., **1**, 35 (1960).
- Marihe J. P., Munavalli S., Bull. Soc. Chim. France, **1963**, 2679.
- Downing R. G., Pearson D. E., J. Am. Chem. Soc., **84**, 4956 (1962).
- Виллани Ф., Кинг М., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 12.
- Олсон Ц., Бэдер А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 49.
- Снайдер Х., Вебер И., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 65.
- Williams P. H. et al., J. Am. Chem. Soc., **82**, 4883 (1960).
- Grover P. K. et al., J. Chem. Soc., **1955**, 3982.
- Gardner P. D., J. Am. Chem. Soc., **76**, 4550 (1954).
- Diep B. K. et al., J. Chem. Soc., **1963**, 2784.
- Тюзен Ц., Оглицарузо М., Бекер Э., Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 30.
- Gupta B. P., Haksar C. A., Agra. Univ. J. Res. Sci., Pt. 2, **11**, 165 (1962) [С. А. **59**, 1546 (1963)].
- Edwards J. D. et al., J. Org. Chem., **29**, 3028 (1964).
- Denton D. A., Suschitzky H., J. Chem. Soc., **1963**, 4741.
- Cope A. C., Smith R. D., J. Am. Chem. Soc., **77**, 4596 (1955).
- Ruske W., [4], p. 383.
- Снеппи П. Е., Дюбуа А. С., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 5, стр. 284.
- Гулати К., Сем С., Венкатараман К., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 531.
- Kuhn R., Low I., Chem. Ber., **77**, 202 (1944).
- Gerecs A., [4], p. 499.
- Бламм А. Г., Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 455.
- Rao D. V., Lamberti V., J. Org. Chem., **32**, 2896 (1967).
- Rosenmund K. W., Schnurr W., Ann. Chem., **460**, 56 (1928).
- Baltzly R., Bass A., J. Am. Chem. Soc., **55**, 4292 (1933).
- Миллер Э., Харпунг В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 426.
- [7], p. 62.
- Price P., Israelstam S. S., J. Org. Chem., **29**, 2800 (1964).
- Thomson R. H. et al., J. Chem. Soc., **1953**, 2403.
- Peto A. G., [1], Pt. 1, p. 535.

35. *Baddeley G.*, Quart. Rev. (London), 8, 355 (1954).
36. *Берлинер Э.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 5, стр. 195.
37. *Gore P. H.*, Chem. Rev., 55, 229 (1955).
38. *Kirk R. E., Othmer D. F.*, Encyclopedia of Chemical Technology, Vol. 10, 2nd ed., Interscience Publishers, New York, 1966.
39. *Томас Ч.*, Безводный хлористый алюминий в органической химии, ИЛ, М., 1949.
40. *Carrol M. F.*, Mfg. Chemist, 26, 97 (1955).
41. *Берлинер Э.*, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 5, стр. 217.
42. *Perkins M. A.*, in Lubs H. A., «The Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments», Reinhold Publishing Corp., New York, 1955, Chap. 7.
43. *Сомервилл Л., Аллен К.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 95.
44. *Фьюзон Р., Уокер Дж.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 181.
45. *Nightingale D. V., Sukornick B.*, J. Org. Chem., 24, 497 (1959).
46. *Юрцев Ю. К., Еляков Г. Б., Белякова Э. В.* ЖОХ, 24, 1568 (1954).
47. *Bosshard H. H., Zollinger H.*, Helv. Chim. Acta, 42, 1659 (1959).
48. *Wolff P., Werner W.*, репр. пат. 614326, 6/VI 1935 [C. A., 29, 5861 (1935)]; *Ghigi E., Drusiani A.*, Atti accad. sci. ist. Bologna, Classe sci. fis., Rend. (XI), 5, № 2, 56 (1957—1958) [C. A., 54, 5613 (1960)].
49. *Anthony W. C.*, J. Org. Chem., 25, 2049 (1960).
50. *Ermili A. et al.*, J. Org. Chem., 30, 339 (1965).
51. *Koncos R., Friedman B. S.*, [1], Vol. 2, Pt. 1, 1964, p. 332.
52. *Рондестведт Х. С.*, Органические реакции, изд-во «Мир», М., 1965, сб. 11, стр. 199.
53. *Шульц Э., Мукки С.*, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 219.
54. *Vorlander D., Friedberg A.*, Chem. Ber., 56, 1144 (1923).
55. *Smith A. C. B., Wilson W.*, J. Chem. Soc., 1955, 1342.
56. *Neñtescu C. D., Balaban A. T.*, [1], Vol. 3, 1964, Pt. 2, p. 1033.
- 56a. *Balaban A. T.*, Tetrahedron Letters, 1968, 4643.
57. *Jones N. et al.*, J. Chem. Soc., 1963, 2354.
58. [56], p. 1050.
59. [56], p. 1056.
60. *Ansell M. F., Palmer M. H.*, Quart. Rev. (London), 18, 211 (1964).
61. [56], p. 1069.
62. [56], p. 1073.
63. [56], p. 1080.
64. *Schick H. et al.*, Angew. Chem., Intern. Ed. Engl., 6, 80 (1967).
65. [56], p. 1081.
66. *Sawa Y. et al.*, J. Org. Chem., 33, 2159 (1968).
67. [56], p. 1085.
68. *Naragon E. A. et al.*, пат. США 2699453, 11/I 1955 [C. A., 50, 1893 (1956)].
69. *Brown H. C., Negishi E.*, J. Am. Chem. Soc., 89, 5285, 5477 (1967).
70. *Heck R. F.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 5546 (1968).
71. [56], p. 1095.
72. [56], p. 1098.
73. *Hanack M., Herterich I.*, Tetrahedron Letters, 1966, 3847.
74. *Lansbury P. T., Nienhouse E. J.*, J. Am. Chem. Soc., 88, 4290 (1960).
75. *Alkonyi I.*, Chem. Ber., 98, 3099 (1965).
76. *Lohaus G. et al.*, Chem. Ber., 100, 658 (1967).
77. *Merényi F., Nilsson M.*, Acta Chem. Scand., 17, 1801 (1963).
78. *Beereboom J. J.*, J. Org. Chem., 30, 4230 (1965).
79. *Speziale A. J. et al.*, J. Org. Chem., 30, 4303 (1965).
80. *Brunson H., Plant H. L.*, J. Org. Chem., 32, 3356 (1967).
81. *Beech W. F.*, J. Chem. Soc., 1954, 1297.

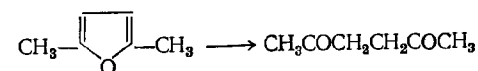
Г. РЕАКЦИИ ГИДРОЛИЗА ИЛИ ГИДРАТАЦИИ

1. ИЗ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Так же как и при синтезе альдегидов (гл. 10, разд. Г.2 и Г.3), многие гетероциклы в щелочных или кислых растворах можно раскрыть с образованием кетонов. Примерами таких гетероциклов могут служить фураны [1, 2], тетрагидрофураны [3], лактоны [4, 5], азлактоны [6], гидантоины [7], 5-алкилиден-2-тиооксазолидоны-4 [8], пирролоны [9], роданины [10] и более широко применяемые 1,3-дитианы. При алкилировании и гидролизе последних образуются, как показано [11] (см. также гл. 10 «Альдегиды», разд. Г.3), самые различные кетоны.

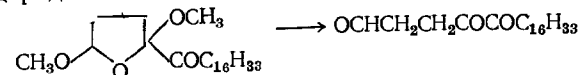


а) Получение ацетонилацетона (из фурана). 2,5-Диметилфуран



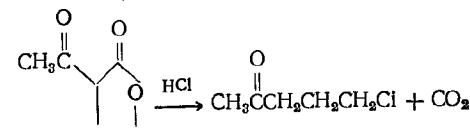
гидролизуют смесью ледяной уксусной кислоты, серной кислоты и воды и получают при этом ацетонилацетон с выходом 86—90% [2].

б) Получение 4,5-дикетогенэйкозальдегида (из тетрагидрофурана). 2-Гептадеканоил-2,5-диметокситетрагидрофуран кипятят с хлористым водородом в смеси диоксана с водой в течение 2 ч; выход

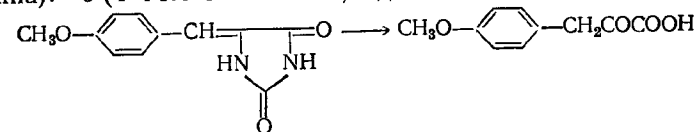


4,5-дикетогенэйкозальдегида 75% [3].

в) Получение 5-хлорпентанона-2 (из лактона). α-Ацетил-γ-бутиролактон, смешанный с разбавленной соляной кислотой при охлаждении в ледяной бане, медленно нагревают; при этом образуется указанный кетон, т. кип. 70—72 °C/20 мм (70—82%) [4].



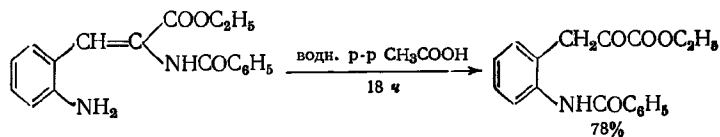
г) Получение 4-метоксифенилпировиноградной кислоты (из гидантоина). 5-(4'-Метоксибензаль)гидантоин кипятят с 20%-ным



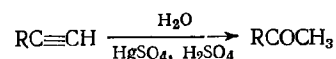
с разбавленной серной кислотой; этот эфир получают конденсацией бензальдегида с этиловым эфиром α -метоксиуксусной кислоты; гидролиз этого эфира осуществляется с большим трудом, чем гидролиз других виниловых эфиров) [21].

д) Другие примеры. 1) Гендеканон-5 (бутилгексилкетон, 76%, из 5-бутоксигендецена-5 и бутилмагнийбромидом) [22].

2) Этиловый эфир 3-(*o*-бензамидофенил)пировиноградной кислоты [23]

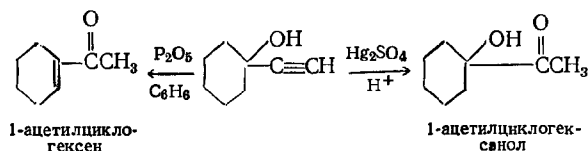


4. ИЗ АЦЕТИЛЕНОВЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ И АЛЛЕНОВ



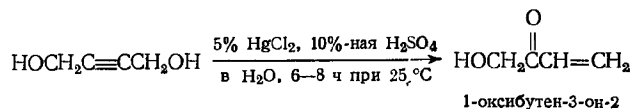
Хотя сам ацетилен при гидратации образует ацетальдегид, его гомологи дают при этом кетоны. Реакция, приводящая к образованию ацетальдегида из ацетилена, рассмотрена в гл. 10 «Альдегиды», разд. Г.6 (см. также [24]).

Реакция гидратации ацетиленовых спиртов, легко получаемых конденсацией солей ацетиленовых углеводородов с карбонильными соединениями, — наиболее удобный метод синтеза кетонов. В зависимости от условий гидратации можно получить либо оксикетоны, либо ненасыщенные кетоны, например [25]:

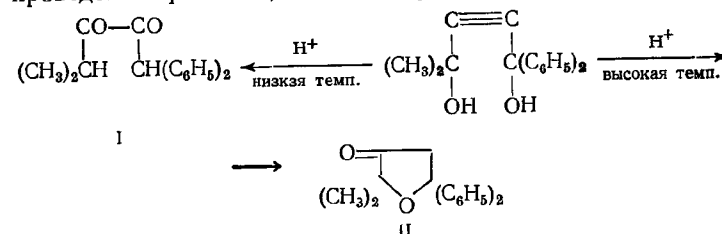


Многие кетоны стероидного типа были синтезированы таким путем (пример в.3).

Ацетиленовые спирты или гликоли могут претерпевать перегруппировку Мейера — Шустера. Так, например, бутиндиол-1,4 образует следующий кетоспирт [26]:



Другим примером того, как характер продукта зависит от условий проведения реакции, может служить реакция



При взаимодействии 10,5 г гликоля с 7,6%-ной серной кислотой и 92,4%-ным этиловым спиртом при 30—35 °С в течение 6 ч образуется 2-метил-5,5-дифенилпентандион-3,4 (I) с выходом 90%, а при взаимодействии с 7 мл серной кислоты и 80 мл этилового спирта при нагревании до 60—70 °С в течение 8 ч получается 2,2-диметил-5,5-дифенилтетрагидрофуранон-3 (II) с выходом 86% [27]. Из алленов при гидратации также образуются кетоны (пример в.4).

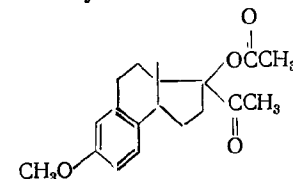
а) Получение 1-ацетилциклогексанола (65—67% из 1-этинилциклогексанола, окиси ртути, серной кислоты и воды [28]; при применении ртути, содержащей ионообменной смолы дауэкс 50, выдерживаемой при перемешивании в растворе сульфата ртути в разбавленной серной кислоте, метилового спирта и воды, выход сырого 1-ацетилциклогексанола составляет 84%) [29].

б) Получение 1-ацетилциклогексена (56—70% из 1-этинилциклогексанола, пятиокси фосфора и бензола) [25].

в) Другие примеры. 1) *o*-Хлордибензоилметан (около 100% из *o*-хлорфенилбензоилацетилена в концентрированной серной кислоте при комнатной температуре) [30].

2) Октанон-4 (89% в расчете на вступивший в реакцию алкин; из октина-4, уксусной кислоты, воды и ионообменной смолы, содержащей ртуть) [29].

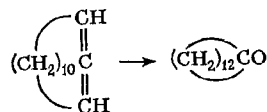
3) 5-Метокси-17 α -ацетил-17 β -ацетокси-дес-А-эстратриен-5,7,9 (96% из ацетата соответствующего ацетиленового соединения при



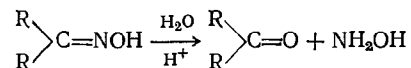
кипячении с обратным холодильником в течение 7 ч в этиловом спирте с кислой формой ионообменной смолы дауэкс 50, предварительно обработанной ацетатом ртути) [31].

4) Циклотридеканон (76% из 0,05 моля соответствующего аллена и 30 мл 88%-ной серной кислоты, содержащей 0,2 г гидрохинона,

при выдерживании при 25 °С в течение 20 мин; аллен получают путем присоединения дихлоркарбена к циклододцену с последующим дегидрохлорированием образующегося циклопропанового производного) [32].

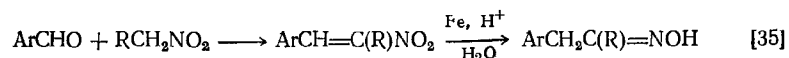
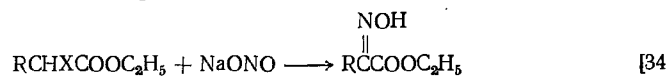


5. ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ КЕТОНОВ



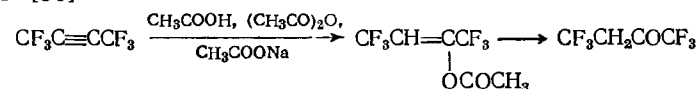
Может показаться, что этот метод синтеза не имеет большого значения, поскольку производные кетонов обычно получают из кетонов. Однако, как будет показано, это не всегда так.

1. Этим путем можно получить оксими, не затрагивая кетонную группу



В отсутствие других способных гидролизаться групп оксими лучше всего гидролизовать, растворяя их в концентрированной соляной кислоте при комнатной температуре.

2. Из производных ацетилена можно получить сложные эфиры енолов [36]



а при кипячении с небольшим количеством серной кислоты в *n*-бутиловом спирте с отличными выходами образуются кетоны.

3. Другие производные, которые не всегда удается выделить, — это промежуточные соединения при реакциях Нефа (разд. А.9), Хоеша (разд. В.2) и Гриньяра (разд. З):

Кроме метода, упомянутого ранее для оксимов, производные кетонов можно превратить в кетоны разными другими методами, как показано ниже:

1. Взаимодействием семикарбазона с формальдегидом в этиловом спирте, но только не в кислой среде, или с пировиноградной кислотой в слабокислой среде [37].

2. Перегонкой семикарбазона и фталевой кислоты с паром, продолжающейся до тех пор, пока не отгонится весь кетон [38].

3. Нагреванием оксима или 2,4-динитрофенилгидразона со смесью леулиновой и соляной кислот (пример 6.3).

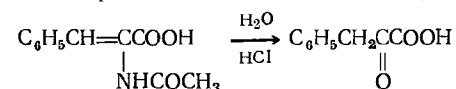
4. Взаимодействием кетала с водным раствором хлорной кислоты в тетрагидрофуране [39]; см. также гл. 4 «Спирты», разд. А.7.

5. Расщеплением 2,4-динитрофенилгидразонов хлоридом олова(II) и соляной кислотой [40].

6. Кипячением оксима в дибутиловом эфире с 5% (от веса оксима) эфира трехфтористого бора и эквивалентным количеством пентакарбонила железа [41].

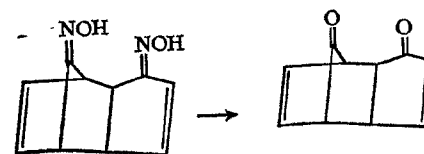
а) Получение ацетилбензоила (66—70% из изонитрозопропиофенона и 10%-ной H_2SO_4) [42].

б) Другие примеры. 1) Фенилпировиноградная кислота (88—94% из α -ацетаминкоричной и соляной кислот) [43]



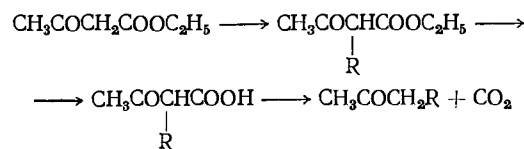
2) 1,1,1,4,4,4-Гексафторбутанон-2 (95% из ацетата 1,1,1,4,4,4-гексафторбутен-2-ола-2 в *n*-бутиловом спирте в присутствии следов серной кислоты) [36].

3) 1,8-Дикето-4,7-метано-3 α ,4,7,7 α -тетрагидроинден (70% из 1,8-диоксимино-4,7-метано-3 α ,4,7,7 α -тетрагидроиндена при нагре-



вании в течение 3 ч с леулиновой кислотой, к которой добавлено 10 об. % 1 н. HCl) [44].

6. ИЗ β -КЕТОЭФИРОВ (РЕАКЦИЯ С АЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ)



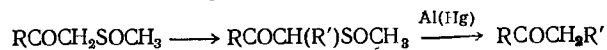
Применение β -кетоефиров для получения карбоновых кислот рассмотрено в гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. Д.1. Концентрированная щелочь способствует расщеплению β -кетоефиров, в то время как разбавленная щелочь способствует омылению сложной эфирной группы с образованием натриевой соли, которая при подкисле-

нии легко декарбоксилируется, образуя кетон. Методы получения β -кетоефиров приведены в гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. В.1, а методы алкилирования ацетоуксусных эфиров аналогичны методам алкилирования малоновых эфиров (гл. 14, разд. В.6). В некоторых случаях эти эфиры не выделяют, а прямо превращают в кетоны. Хотя в результате такого гидролиза могут получаться также карбоновые кислоты и эфиры карбоновых кислот, при соответствующих экспериментальных условиях часто можно получить вполне удовлетворительные выходы кетонов.

Для осуществления гидролиза можно применять различные вещества, в том числе серную кислоту [45], фосфорную кислоту [46], смесь уксусной и серной кислот [47] и катионообменную смолу, например дауэкс 50W $\times$ 2 [48].

Трудности, встречающиеся при гидролизе некоторых ацетоуксусных эфиров, можно преодолеть, применяя две следующие модификации этой реакции. Первая из них основана на легкости пиролиза или гидролиза *трет*-бутиловых эфиров. Пример а показывает, что простое нагревание *трет*-бутилацетоацетата вызывает образование изобутилена и декарбоксилирование эфира, однако более распространенным является добавление при проведении этой реакции следов *n*-толуолсульфокислоты (разд. Д.3, пример в.6). Вторая модификация заключается в проведении пиролиза ацетоуксусного эфира при температуре примерно 525 °С (пример б).

Не только ацетоуксусные эфиры, но также и вообще β -кетоефиры и ацилмалоновые эфиры (разд. Е.3) при гидролизе и декарбоксилировании превращаются в кетоны. Эти методы хорошо подходят для получения кетонов циклического типа через реакцию конденсации Дикмана или реакцию циклизации Торпа (пример в.1 и в.2). Кроме того, β -кетосульфокислоты, иногда более легкодоступные, чем соответствующие β -кетоефиры, можно алкилировать и расщепить путем восстановления, причем образуются кетоны (пример в.5)



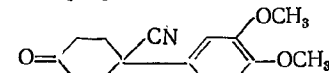
Наконец, α -аминокислоты реагируют с уксусным ангидридом в пиридине, образуя интермедиаты типа β -кетокислот, которые при декарбоксилировании превращаются в кетоны (реакция Дакина — Веста). Таким образом, α -аминокислоты служат источником α -ацетамидокетонов (пример в.4).

а) Получение 2,4-динитрофенилацетона. 2,4-Динитроидбензол смешивают с этоксимангневой солью *трет*-бутилацетоацетата. Сырой продукт, получаемый в результате этой реакции, нагревают до 100 °С в течение 4 ч до тех пор, пока не прекратится выделение газа. При этом образуется 2,4-динитрофенилацетон (88%) [49].

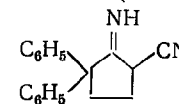
б) Получение метиламилкетона. При омылении соответствующего ацетоуксусного эфира с выходом 26—61% в расчете на используемый ацетоуксусный эфир [45]. При пиролизе соответствующего ацетоуксусного эфира при 525 °С выход 71% в расчете на непрев-

ращенный эфир; при этом не нужны никакие реактивы и обработка продукта упрощается; пиролиз изопропилацетоуксусного эфира, приводящий к образованию 82% метилизобутилкетона, превосходит метод омыления [50].

в) Другие примеры. 1) 4-Циан-4-(3',4'-диметоксифенил)циклогексанон [78% при нагревании 2-карбометокси-4-циан-4-(3',4'-диметоксифенил)циклогексанона со смесью уксусной и концентрированной соляной кислот] [51].



2) 2,2-Дифенилциклопентанон (81% из 5-циан-2,2-дифенилциклопентанонимина при кипячении с разбавленной серной кислотой) [52].



3) Циклогександион-1,4 (2,5-дикарбэтоксикиклогександион-1,4) получают с выходами 64—68% при самоконденсации диэтилового эфира янтарной кислоты под действием этилата натрия; этот эфир гидролизуют и декарбоксилируют при нагревании с водой в автоклаве при 195 °С в течение 15 мин; выход циклогександиона-1,4 81—89% [53].

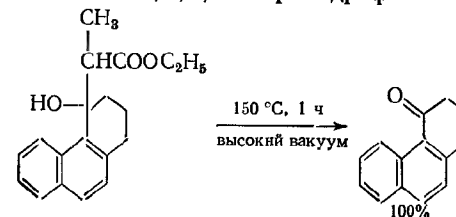
4) Ацетамидоацетон [70—78% из глицина, уксусного ангидрида и пиридина при кипячении в течение 6 ч (реакция Дакина — Веста)] [54].

5) Нонанон-4 (69% из 1-метилсульфинилгептанона-2, иодистого этила и гидроксида натрия в диметилсульфоксиде с последующим восстановительным расщеплением сырого продукта при действии алюминиевой амальгамы в водном растворе тетрагидрофурана) [55].

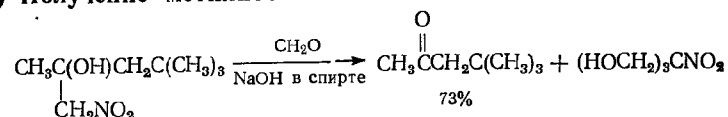
7. ИЗ β -ОКСИЭФИРОВ, АЦЕТИЛЕНОВЫХ СПИРТОВ И НИТРОСОЕДИНЕНИЙ

β -Оксиэфиры [56], ацетиленовые спирты [57] и нитроспирты [58] расщепляются основаниями с образованием кетонов; это обратная реакция по отношению к реакции альдольной конденсации. Этот процесс имеет большее значение как реакция разложения, а не синтеза.

а) Получение 4-кето-1,2,3,4-тетрагидрофенантрена [59].



б) Получение метилнеопентилкетона [58]

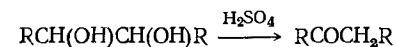


1. Grundmann C., Ruske W., Chem. Ber., **86**, 939 (1953); Micheel F., Flitsch W. ibid., **88**, 509 (1955); Hunsdiecker H., ibid., **75**, 447 (1942).
2. Юнг Д., Аллен К., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 218.
3. Boehme W. R., J. Am. Chem. Soc., **82**, 498 (1960).
4. Кэнон Дж., Эллис Р., Лил Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 321.
5. Grewe R. et al., Chem. Ber., **89**, 1978 (1956).
6. MacDonald S. F., J. Chem. Soc., **1948**, 376.
7. Billek G., Monatsh., **92**, 343 (1961).
8. Гориздра Т. Е., Баранов С. Н., ЖОХ, **26**, 3092 (1956).
9. Lukes R. R., Zdobová A., Collection Czech. Chem. Commun., **24**, 3189 (1959) [C. A., **54**, 4507 (1960)].
10. Gaudry R., McIvor R. A., Canad. J. Chem., **29**, 427 (1951).
11. Corey E. J., Seebach D., Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., **4**, 1075 (1965).
12. Бигелов Л., Ханслик Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 242.
13. Deuschel W., Helv. Chim. Acta, **34**, 2403 (1951).
14. Марвел Ч., Сперри В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 99.
15. Wittig G., Vidal F., Chem. Ber., **81**, 368 (1948).
16. Cava M. P. et al., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2076 (1963).
17. Julian P. L. et al., J. Am. Chem. Soc., **73**, 1982 (1951).
18. Donbrow M., J. Chem. Soc., **1959**, 1963.
19. Prelog V. et al., Helv. Chim. Acta, **42**, 1301 (1959).
20. Татевосян Г. Т., Меликян М. О., ЖОХ, **17**, 975 (1947).
21. Gröger Th., Waldmann E., Monatsh., **89**, 370 (1958).
22. Hill C. M. et al., J. Am. Chem. Soc., **77**, 352 (1955).
23. Martinez A. P. et al., J. Org. Chem., **26**, 860 (1961).
24. Migrdichian V., Organic Synthesis, Vol. 2, Reinhold Publishing Corp., New York, 1957, p. 983.
25. Саундерс Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 82.
26. [24], p. 1002.
27. Залькинд Ю. С., Венус-Данилова Э. Д., Рябцева В. И., ЖОХ, **20**, 2222 (1950).
28. Стэси Г., Микулек Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 9.
29. Newman M. S., J. Am. Chem. Soc., **75**, 4740 (1953).
30. Bickel C. L., J. Am. Chem. Soc., **69**, 73 (1947).
31. Bucourt R. et al., Bull. Soc. Chim. France, **1963**, 1923.
32. Mühlstädt M., Graefe J., Chem. Ber., **100**, 223 (1967).
33. Харпунг В., Кроссли Ф., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 264.
34. Barry R. H., Hartung W. H., J. Org. Chem., **12**, 460 (1957).
35. Hass H. B. et al., J. Org. Chim., **15**, 8 (1950).
36. Henne A. L. et al., J. Am. Chem. Soc., **72**, 4195 (1950).
37. Hershberg E. B., J. Org. Chem., **13**, 542 (1948).
38. Jones N. et al., J. Chem. Soc., **1963**, 2354.
39. Poos G. J. et al., J. Am. Chem. Soc., **75**, 422 (1953).
40. Cullinane N. H., Edwards B. F. R., J. Chem. Soc., **1958**, 1311; Demaecker J., Martin R. H., Bull. Soc. Chim. Belges, **68**, 365 (1959).

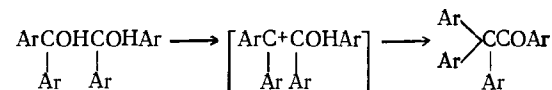
41. Alper H., Edward J. T., J. Org. Chem., **32**, 2938 (1967).
42. Харпунг В., Ролл Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 319.
43. Хербст Р., Шемин Д., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 518.
44. DePuy C. H., Ponder B. W., J. Am. Chem. Soc., **81**, 4629 (1959).
45. Джонсон Дж. Р., Хеджер Ф., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 247.
46. Dehn W. M., Jackson K. E., J. Am. Chem. Soc., **55**, 4284 (1933); Langer F., v. Wessler F., Monatsh. Chem., **88**, 298 (1957).
47. Hauser C. R. et al., J. Am. Chem. Soc., **69**, 119 (1947).
48. Astle M. J., Oscar J. A., J. Org. Chem., **26**, 1713 (1961).
49. Deorha D. S., Sareen S. P., J. Indian Chem. Soc., **41**, 735 (1964).
50. Bailey W. S., Daly J. J., Jr., J. Org. Chem., **22**, 1189 (1957).
51. Horning E. C., Horning M. G. et al., J. Am. Chem. Soc., **74**, 773 (1952).
52. Easton N. R., Nelson S. J., J. Am. Chem. Soc., **75**, 640 (1953).
53. Nielsen A. T., Carpenter W. R., Org. Syn., **45**, 25 (1965).
54. Hepworth J. D., Org. Syn., **45**, 1 (1965).
55. Gassman P. G., Richmond G. D., J. Org. Chem., **31**, 2355 (1966).
56. Hauser C. R., Dunnivant W. R., J. Org. Chem., **25**, 1296 (1960).
57. Craig D. et al., J. Org. Chem., **24**, 240 (1959).
58. Baldock H. et al., J. Chem. Soc., **1949**, 2627.
59. Dannenberg H., Brachert H., Chem. Ber., **84**, 504 (1951).

Д. ПЕРЕГРУППИРОВКИ

1. ИЗ ПИНАКОНОВ



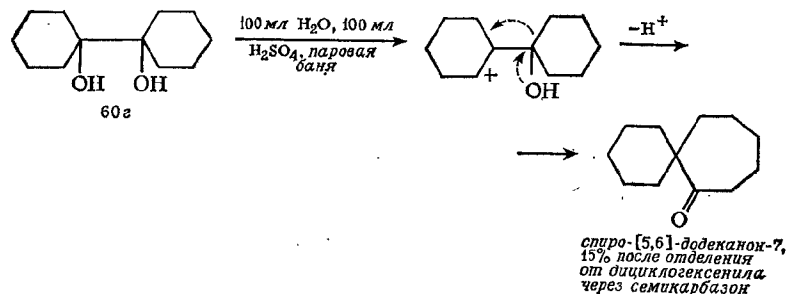
Пинаколиновая перегруппировка рассмотрена в гл. 10 «Альдегиды», разд. Д.1, где отмечалось, что при этой реакции образуются альдегиды или кетоны, а иногда и те и другие. Недавно опубликован обзор, посвященный механизму реакции [1]. То, что иногда получают и кетоны, и альдегиды, снижает привлекательность такой перегруппировки как препаративного метода. Если все-таки эта реакция используется, желательно применять в качестве катализатора концентрированную кислоту, поскольку было показано, что в тех случаях, когда могут образовываться как кетоны, так и альдегиды, в этих условиях вероятность образования кетонов по сравнению с альдегидами больше [2]. Применение пинаколиновой перегруппировки для получения кетонов ограничивается главным образом такими случаями, как перегруппировка симметричных третишно-третишных 1,2-гликолей, для которых она особенно характерна,



или перегруппировка симметричных вторично-вторичных 1,2-гликолей, которые дают кетоны, особенно при более высоких концентрациях кислоты

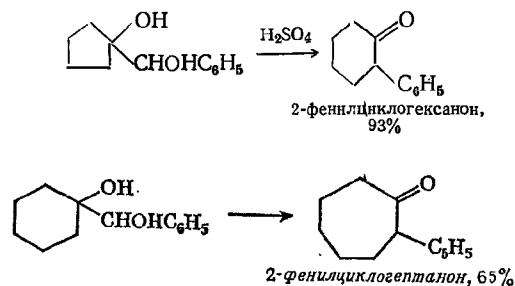


Кроме того, из таких гликолей легко получить спирокетоны, хотя выходы при этом получаются низкие [3]



В одном случае при пинаколиновой перегруппировке была показана возможность контроля над получающимися продуктами и принципы такого контроля (создание ионной среды для получения более стабильного промежуточного иона карбония и этерификация с последующей ионизацией для получения менее стабильного промежуточного карбоний-иона) достаточно разумны, что позволяет ожидать более общего их применения [4].

При реакции смеси двух карбонильных соединений и амальгамы магния можно получать смешанные пинаконы, но только с удовлетворительными выходами. Хотя при перегруппировке возможно также полное разложение молекулы, эта реакция позволяет получать самые различные кетоны. Примером возможностей этой реакции может служить недавно выполненное исследование [5].



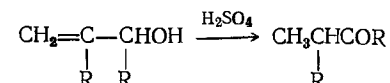
а) β -Бензпинаколи (95—96% из бензпинакона и иода в ледяной уксусной кислоте) [6].

б) Другие примеры. 1) α -Фенилизобутирофенон (85% из 2-метил-1,1-дифенилпропандиола-1,2 и плавящего хлористого цинка в уксусном ангидриде) [7].

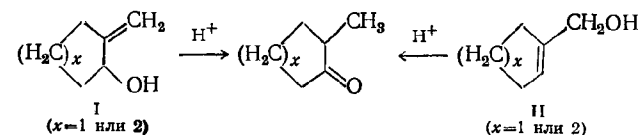
2) 4,4'-бис-(Диметиламино)дезоксibenзоин [96% из 4,4'-бис-(диметиламино)гидробензоина и водного раствора соляной кислоты] [8].

3) Циклопентенон (61% при нагревании смеси циклопентендиола-3,4 и циклопентендиола-3,5 с добавлением следов *n*-толуолсульфокислоты; этот метод делает легко доступным получение циклического α,β -ненасыщенного кетона) [9].

2. ИЗ АЛЛИЛОВЫХ СПИРТОВ



Эта перегруппировка рассмотрена в гл. 10 «Альдегиды», разд. Д.2. В то время как из аллиловых спиртов типа $\text{CH}_2=\text{CRCH}_2\text{OH}$ образуются с высокими выходами альдегиды, вторичные спирты типа $\text{CH}_2=\text{CRCHRON}$ дают кетоны почти с количественными выходами [10]. Аллиловые спирты с группами R, расположенными у атома углерода, связанного двойной связью, например $\text{RCH}=\text{CRCH}_2\text{OH}$, занимают промежуточное положение в том смысле, что из них получают смеси альдегидов и кетонов. Как 2-метиленициклоалканолы (I), так и 1-циклоалкенметанола (II) образуют кетоны с выходами



86 и 74% соответственно в виде 2,4-динитрофенилгидразонов [11]. Эта перегруппировка происходит в присутствии серной кислоты и значение ее для препаративных целей ограничено, поскольку исходные вещества мало доступны.

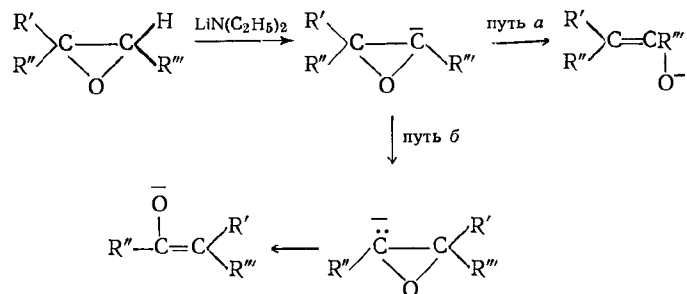
а) Получение метилизопропилкетона. 20 г α,β -диметилаллилового спирта кипятят с 1 л 0,4 н. серной кислоты в атмосфере азота в течение 48 ч. После насыщения раствора солью продукт экстрагируют эфиром и затем выделяют в виде семикарбазона; выход 92% [10].

б) Получение 2-метилциклогексанона (86% в виде 2,4-динитрофенилгидразона из 2-метиленициклогексанола и 50%-ной серной кислоты) [11].

3. ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИ ЭТИЛЕНА



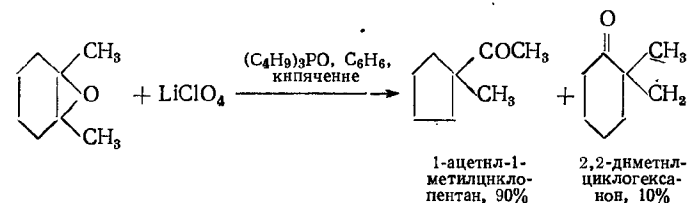
При перегруппировке производных окиси этилена могут получаться как альдегиды (гл. 10, разд. Д.3), так и кетоны. Опубликован обзор [12], посвященный этой перегруппировке. Ясно, что, если окись не имеет атома водорода у углеродного атома, будут образовываться только кетоны. В противном случае могут получаться также и альдегиды. Как было показано в гл. 10, разд. Д.3, при применении кислых катализаторов, таких, как эфират трехфтористого бора, при умеренных температурах из окиси как *цис*-, так и *транс*-стильбена образуется дифенилацетальдегид. Из окиси *цис*-стильбена в присутствии эфирата бромистого магния также образуется альдегид, тогда как из *транс*-изомера получают как дифенилацетальдегид, так и дезоксибензоин [13]. При использовании основного катализатора, такого, как диэтиламин лития, напротив, образуется дезоксибензоин с окисью *цис*-стильбена и дифенилацетальдегид с *транс*-изомером. Другие производные окиси этилена, например, окись трифенилэтилена и окись 1,1-дифенил-2-*n*-толуолэтилена, в присутствии этого основного катализатора дают соответствующие кетоны. Из окисей *цис*- и *транс*-стильбенов при использовании основного катализатора, окиси три-*n*-бутилфосфина, образуются как дезоксибензоин, так и дифенилацетальдегид в отношении 9 : 1 соответственно [14]. Отсюда, по-видимому, можно сделать вывод, что в присутствии более слабых кислотных катализаторов при умеренных температурах из циклических окисей, как правило, образуются альдегиды, в то время как использование основных катализаторов обычно приводит к кетонам [15]. Для этой перегруппировки был предложен следующий двухстадийный механизм:



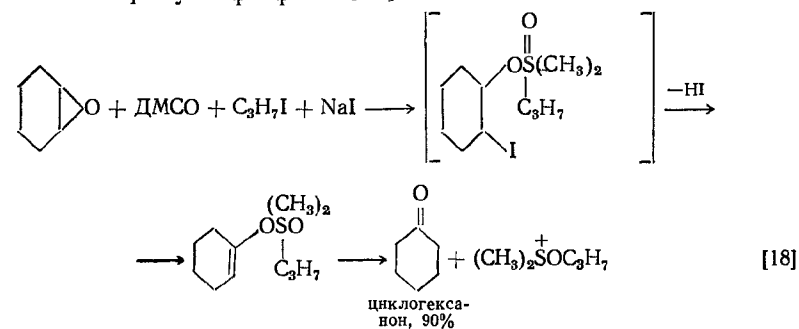
Окись *транс*-стильбена превращается по пути б, причем фенильная группа (R') мигрирует, образуя альдегид (R'' = H). Превращение окисей *цис*-стильбена происходит по пути а, в результате чего образуется дезоксибензоин (R'' = H).

Недавно было показано, что окиси α-олефинов, из которых обычно образуются альдегиды, при взаимодействии с дикобальтоктакарбонилем дают кетоны (пример б) [16].

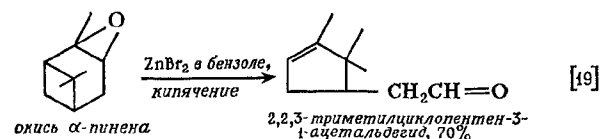
В последнее время для перегруппировки эпокисей были использованы два новых реагента — перхлорат лития и иодистый пропилен с иодистым натрием в диметилсульфоксиде



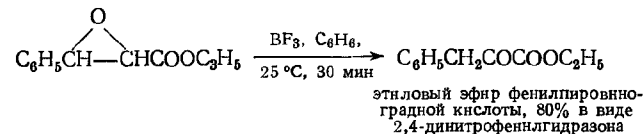
Растворимость литиевой соли может быть повышена добавлением 1 экв окиси трибутилфосфина [17].



В ряду терпенов перегруппировки эпокисей протекают сложнее и их направление нельзя предсказать так легко, как показано:



Сложные эфиры глицидной кислоты образуют сложные эфиры пировиноградной кислоты [20]

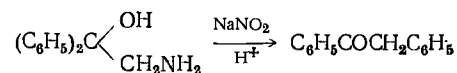


а) Получение дезоксибензоина. К 60 мл раствора, содержащего 0,0544 г бутиллития на 1 мл, при +15 °С в атмосфере сухого азота добавляют раствор 5,2 мл сухого этиламина в 25 мл безводного

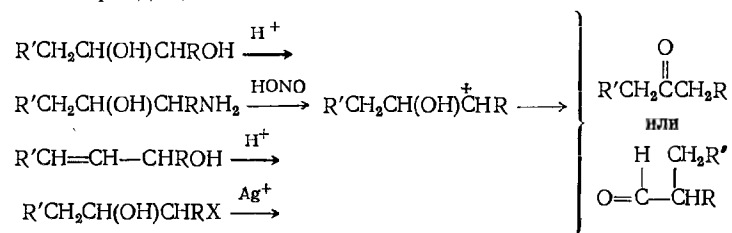
эфира. После перемешивания в течение 15 мин при -15°C к смеси добавляют по каплям раствор 5,02 г окиси *цис*-стильбена в 25 мл безводного эфира. После того как температура реакционной смеси повысится до комнатной, смесь кипятят в течение 1 ч. Затем выливают смесь в 100 мл ледяной воды и из эфирного слоя выделяют 5,04 г дезоксибензоина, содержащего примеси. После перекристаллизации из этилового спирта получают чистый продукт с выходом 70% [15].

б) Ацетон (75% из окиси пропилена и дикобальтоктакарбонила) [16].

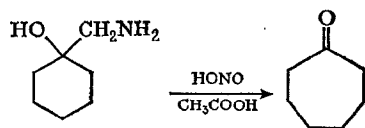
4. ИЗ АМИНОСПИРТОВ (ИЛИ ДИАМИНОВ)



Эта перегруппировка аминспиртов или диаминов, приводящая к кетонам, происходит в растворе кислоты, обычно уксусной, в присутствии нитрита натрия. Этот метод является частью общей схемы создания дефицита электронной плотности, осуществляемого разными способами, и потому приводит к образованию тех же продуктов от общих промежуточных соединений, как рассмотрено в гл. 10, разд. Д.1.



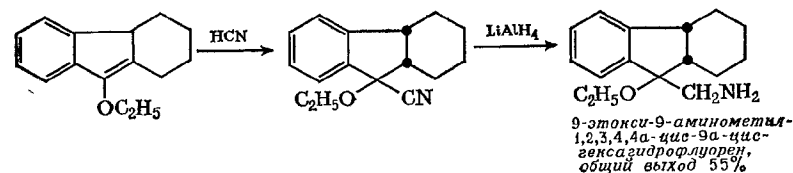
В случае аминспиртов происходит расширение кольца, например из 1-(аминометил)циклогексанола образуется циклогептанон [21]



Эту реакцию иногда называют перегруппировкой Тиффено.

В некоторых случаях присоединением цианистого водорода к кетону и последующим восстановлением нелегко получить амини-

гидрин. Тогда предпочтительнее способ получения через енольную форму эфира [22]

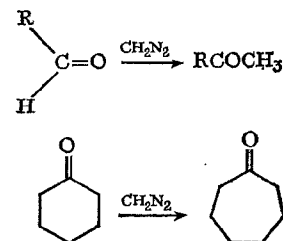


а) Получение циклогептанона [40—42% из циклогексанона через 1-(нитрометил)циклогексанол и 1-(аминометил)циклогексанол] [23].

б) Другие примеры. 1) *n*-Анизилбензгидрилкетон [97% из *d, L*-α-1,2-дифенил-1-(*n*-анизил)-2-аминоэтанола, нитрита натрия и 50%-ной уксусной кислоты] [24].

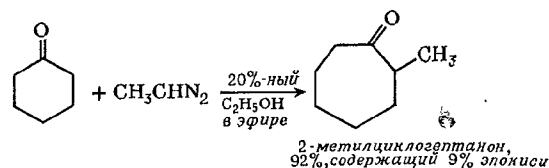
в) Бензилфенилкетон (90% из 1,1-дифенилэтилендиамина, нитрита натрия и водного раствора уксусной кислоты) [25].

5. ИЗ АЛЬДЕГИДОВ ИЛИ КЕТОНОВ (РЕАКЦИЯ ГОМОЛОГИЗАЦИИ)



Опубликованы обзоры [26, 27], посвященные этому методу синтеза. К сожалению, его ценность для препаративных целей ограничена вследствие образования широкой гаммы продуктов. Так, например, простые алифатические альдегиды при взаимодействии с диазоэтаном обычно наряду с изомерными эпоксидами образуют гомологи кетонов. Выход кетона меняется в зависимости от сложности исходного альдегида, от природы растворителя и т. д. Для ароматических альдегидов характер получаемых продуктов зависит главным образом от природы растворителя и от заместителей, присутствующих в кольце. В качестве примера укажем, что бензальдегид образует ацетофенон с выходом 97% при проведении реакции в отсутствие метилового спирта [28] и лишь 40—50% в присутствии спирта [29]. Ароматические и (гетероциклические) альдегиды дают превосходные выходы кетонов при взаимодействии с диазоэтаном и другими высшими диазоалканами [30, 31].

Ациклические кетоны более склонны к образованию окисей, чем альдегиды, однако простейшие из них образуют значительные количества гомологов. В случае карбоциклических кетонов (и кетенов) обычно получается кетон с большим размером цикла и некоторое количество окиси. Этот метод фактически больше всего подходит для синтеза циклогептанонов и циклооктанонов. Циклогептанон образуется из циклогексанона с выходом 63% [32], а циклооктанон — из циклогептанона с выходом около 45% [32]. Этиловый спирт увеличивает скорость присоединения диазоалканов к циклогексанонам и повышает выход продукта, как показано ниже для одного случая [33]

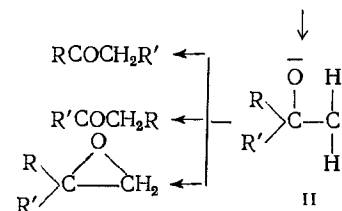
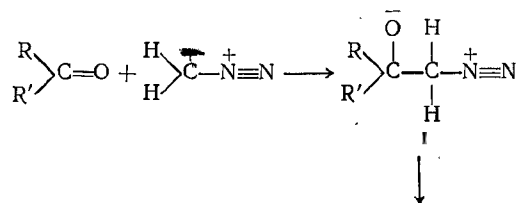


Гетероциклические кетоны, α,β -ненасыщенные кетоны и хиноны образуют при реакции с диазометаном более сложные продукты, в том числе и кетоны [26].

Эту реакцию проводят в инертном растворителе, например в эфире или, если требуется каталитическое действие, в воде или спиртах, обычно при низкой температуре. Иногда для промотирования реакции применяют соли, например хлористый литий или хлористый алюминий. В качестве источника диазометана можно применять сравнительно стабильный *n*-толилсульфонилметилнитрозамид [34].

Таким образом, этот метод синтеза — наиболее подходящий метод получения кетонов, если исходным соединением служит ароматический или гетероциклический альдегид при реакции с более высокомолекулярным диазоалканом, чем диазометан, или если исходят из циклоалканона, содержащего шесть или семь атомов углерода в кольце.

Реакция протекает по схеме, приведенной ниже [35]. Альдегид ($R' = H$) или кетон ($R = CH_3, C_2H_5$ и т. д.) присоединяет диазометан, образуя цвиттер-ион I, который при выделении азота образует цвиттер-ион II



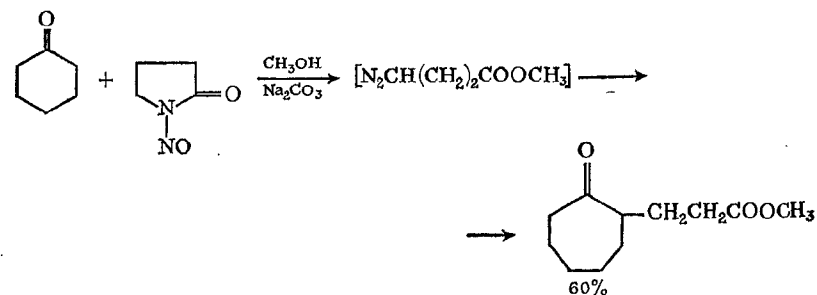
Этот цвиттер-ион стабилизируется, образуя кетон, альдегид или эпокись.

а) Получение циклогептанона (63% из циклогексанона, нитрозометилуретана и карбоната натрия в метиловом спирте при 20—25 °C) [36].

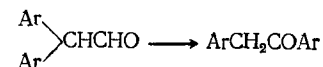
б) Другие примеры. 1) 2-Фенилциклогептанон (76% из циклогексанона и фенилдиазометана в метиловом спирте при комнатной температуре) [37].

2) Этил-2-фурилкетон (почти количественный выход из фурфуrolа и диазоэтана в эфире) [31].

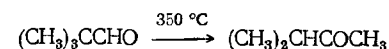
3) Метиловый эфир β -(2-кетоциклогептил)пропионовой кислоты [38]



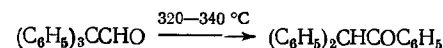
6. ИЗ АЛЬДЕГИДОВ ИЛИ КЕТОНОВ



Первые опыты по проведению этой перегруппировки состояли в нагревании альдегида с сульфатом алюминия в качестве катализатора. При этом триметилацетальдегид количественно превращается в изопропилметилкетон

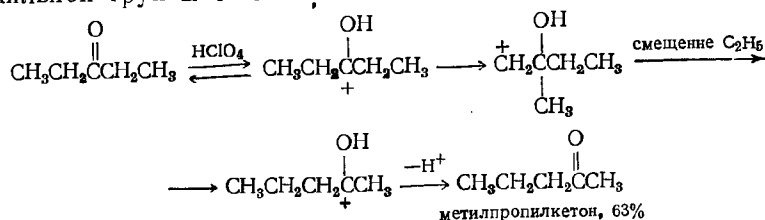


а трифенилацетальдегид образует за 25 мин α,α -дифенилацетофенон [39]



Катализаторы, используемые для гидратации ацетиленовых углеводородов, например серная кислота или ртутные соли в смеси с серной кислотой, применяются также и при проведении этой реакции [40]. Наличие арильных групп облегчает перегруппировку, приводящую к образованию кетонов, например из $(C_6H_5)_3CCHO$ кетон получается с более высоким выходом, чем из $(C_6H_5)_2CHCHO$. Последнее соединение при нагревании с 50—75%-ной серной кислотой образует дезоксибензоин с выходом 60—65%, в то время как из оксима получается почти количественный выход. Альдегиды можно прибавлять к концентрированной серной кислоте при температурах —10 или —20 °С, после чего смесь перемешивают и выливают в лед; при этом образуется кетон. Больше число примеров можно найти в работе Венус-Даниловой [41].

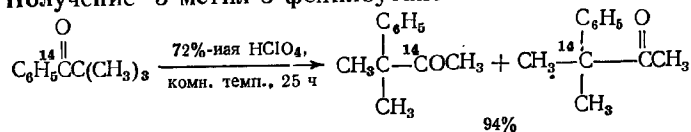
До недавнего времени считали, что эти перегруппировки ограничиваются сильно замещенными альдегидами и кетонами, чему способствует образование стабильного промежуточного карбоний-иона. Однако в настоящее время показано, что перегруппировка является гораздо более общей реакцией, если в качестве катализатора, способствующего осуществлению перегруппировки, применять сильную кислоту, например хлорную. При перегруппировке пентанона-3 не происходит миграции кислорода, а лишь ряд смещений алкильной группы [42]



Однако для более сильно разветвленных кетонов действительно происходит миграция кислорода (через эпокись) [43] (см. также пример б). Другим перспективным катализатором для этой перегруппировки является фосфорная кислота на целите, над которой пары кетона пропускают несколько раз [44].

а) Получение 3,4-диметилпентанона-2. Диизопропилкетон нагревают примерно с 20-кратным по весу количеством 70%-ного водного раствора хлорной кислоты на паровой бане; при этом образуется около 70% 3,4-диметилпентанона-2 в смеси с исходным кетоном [42].

б) Получение 3-метил-3-фенилбутанона-2 [45].



1. Packer Y., in de Mayo P., «Molecular Rearrangements, Vol. 1, Interscience Publishers, New York, 1963, Chap. 1.
2. Danilov S. N., Venus-Danilova E., Chem. Ber., 60, 1050 (1927).
3. Едагина Н. В., Казанский Б. А., ДАН СССР, ОХН, 124, 1053 (1959).
4. Залеская Т. Е., Лаврова И. К., ЖОХ, 1, 1215 (1965).
5. Botteron D. G., Wood G., J. Org. Chem., 30, 3871 (1965).
6. Бахман В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 97.
7. Lyle R. E., Lyle G. G., J. Org. Chem., 18, 1058 (1953).
8. Allen M. J., J. Am. Chem. Soc., 73, 1841 (1951).
9. DePuy C. H., Eilers K. L., J. Org. Chem., 24, 1380 (1959).
10. Green M. B., Hickinbottom W. J., J. Chem. Soc., 1957, 3262.
11. Dreiding A. S., Hartman J. A., J. Am. Chem. Soc., 78, 1216 (1956).
12. Parker R. E., Isaacs N. S., Chem. Rev., 59, 737 (1959).
13. House H. O., J. Am. Chem. Soc., 77, 3070 (1955).
14. Bissing D. E., Speziale A. J., J. Am. Chem. Soc., 87, 1405 (1965).
15. Cope A. C. et al., J. Am. Chem. Soc., 80, 2844 (1958).
16. Eisenman J. L., J. Org. Chem., 27, 2706 (1962).
17. Rickborn B., Gerkin R. M., J. Am. Chem. Soc., 90, 4193 (1968).
18. Kenner G. W. et al., Chem. Commun., 1968, 227.
19. Lewis J. B., Hedrick G. W., J. Org. Chem., 30, 4271 (1965).
20. House H. O. et al., J. Am. Chem. Soc., 80, 6386 (1958).
21. Gutsche C. D., Redmore D., Carbocyclic Ring Expansion Reactions, Academic Press, New York, 1968, p. 74.
22. Parham W. E., Czuba L. J., J. Am. Chem. Soc., 90, 4030 (1968).
23. Даубен Х., Рингольд Г., Вейд Р., Пирсон Д., Андерсон А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 92.
24. Pollak P. I., Curtin D. Y., J. Am. Chem. Soc., 72, 961 (1950).
25. Granger R., Techer H., Compt. Rend., 250, 2581 (1960).
26. Гутман К. Д., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 469.
27. [21] Chap. 4.
28. Schlotterbeck F., Chem. Ber., 40, 479 (1907).
29. Mosettig E., Czadek K., Monatsh. Chem., 57, 291 (1931).
30. Adamson D. W., Kenner J., J. Chem. Soc., 1939, 181; Mosettig E., Czadek K., Monatsh. Chem., 57, 291 (1931).
31. Ramonczai J., Vargha L., J. Am. Chem. Soc., 72, 2737 (1950).
32. Kohler E. P., et al., J. Am. Chem. Soc., 61, 1057 (1939).
33. Marshall J. A., Partridge J. J., J. Org. Chem., 33, 4090 (1968).
34. Де Боер Т., Бекер Х., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 67.
35. House H. O. et al., J. Am. Chem. Soc., 82, 4099 (1960).
36. Гутман К. Д., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 504; Де Боер Т., Бекер Х., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 97.
37. Гутман К. Д., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 503.
38. Gutsche C. D., Tao I. Y. C., J. Org. Chem., 32, 1778 (1967).
39. Данилов С. Н., ЖРФХО, 61, 723 (1939).
40. Данилов С. Н., ЖФХ, 18, 2000 (1948).
41. Казимирова В. Ф., Павлова Л. А., ЖОХ, 29, 3857 (1959).
42. Fry A. et al., J. Org. Chem., 25, 1252 (1960).
43. Bhatia K., Fry A., J. Org. Chem., 34, 806 (1969).
44. Fry A., Univ. of Arkansas, Fayetteville, Ark., private communication.
45. Ремизова Т. Б., Залеская Т. Е., ЖОХ, 34, 1395 (1964).

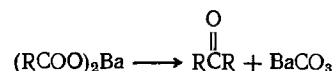
Е. РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ

Реакция ацилирования как метод получения кетонов рассмотрена в работе [1]; эта реакция упоминается также в ряде других глав (гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. В, и гл. 10 «Альдегиды», разд. В).

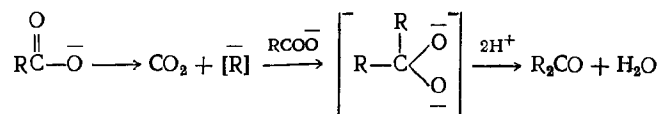
разд. Е). Чтобы не нарушить связности изложения, необходимо сделать некоторые повторения, которые, однако, будут минимальными. Большинство реакций ацилирования, за исключением рассмотренных в разд. Е.7, включают присоединение карбанионов к производным сложных эфиров или кислот. Другие реакции конденсации нуклеофильного типа, приводящие к образованию кетонов, рассмотрены в других разделах (ацилоиновая и бензоиновая конденсации в гл. 4 «Спирты», разд. В.8).

1. ИЗ КИСЛОТ (РЕАКЦИЯ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЯ)

Использование соответствующей реакции для получения альдегидов рассмотрено в гл. 10, разд. 3.3. Хотя эта реакция, возможно, и не является истинным ацилированием, она служит той же цели, что и конденсация Кляйзена — синтезу в конце концов симметричного кетона



Механизм этой реакции окончательно не установлен. Эта реакция может быть простым декарбоксилированием аниона, атакующего карбоксильную группу



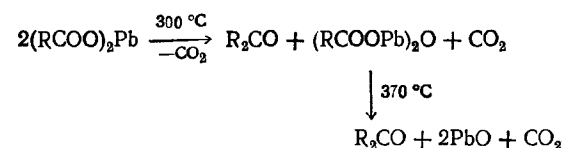
Она может представлять собой также декарбоксилирование β-кетокислоты, образующейся в результате конденсации типа конденсации Кляйзена. Это последнее объяснение вряд ли применимо в случае получения 2,2,5,5-тетраметилпентанона с выходом 72% при перегонке бариевой соли 2,2,5,5-тетраметилгладипиновой кислоты [2].

Более простые карбоновые кислоты дают отличные выходы при пропускании их паров над окисями металлов, например двуокисью марганца или тория при 400—500 °С [3]. Недавно установлено, что из всех форм окиси тория лучше других катализирует реакцию ее аэрогель [4].

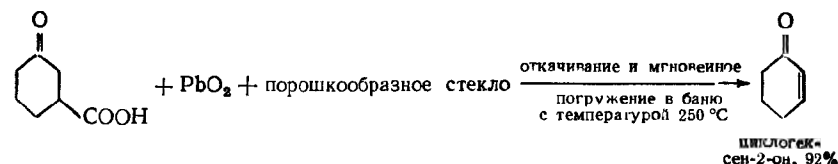
Использовали различные модификации этой реакции, пытаясь улучшить выход. Для более высокомолекулярных кислот, таких, как лауриновая и ундецен-9-овая, оказалось, что более высокие выходы, чем свободные кислоты, на катализаторе окись тория в виде аэрогеля дают сложные эфиры: этиловый эфир лауриновой кислоты образует 93% кетона, а этиловый эфир ундецен-9-овой кислоты — 86% [5]. При реакции смеси кислот над окисью тория при 400 °С присутствие в смеси избытка кислоты с короткой цепью приводит к минимальному образованию симметричного кетона с длинной

цепью, а выходы смешанных кетонов в результате этого улучшаются. Таким путем получают метилбензилкетон и другие алкиларилкетоны с выходами 55—65% [6]; см. также [7]. Фенилуксусные кислоты и уксусный ангидрид легко конденсируются и декарбоксилируются в кипящем пиридине, образуя фенилацетоны [8]. Эффективны и другие катализаторы, например окись марганца [9], фтористый калий [2], фторсульфовая кислота [10] и смесь окисей тория и алюминия [11]. Иногда кислоты сначала превращаются в соли [12, 13], разлагающиеся затем при нагревании, хотя парофазный метод имеет большее промышленное значение.

Из кислот с прямыми цепями на катализаторах, солях железа, кетоны образуются с выходами от посредственных до отличных (пример 6.4). Разложение свинцовых солей имеет две отчетливо выраженные стадии [14]



Реакция Дакина — Веста представляет собой метод декарбоксилирования аминокислот (пример 6.5). γ-Кетокислоты, по-видимому, декарбоксилируются с образованием α,β-ненасыщенных кетонов [15]



а) Получение бензилметилкетона [55—65% при пропускании паров фенилуксусной кислоты (1 моль) и уксусной кислоты (2 моль) над окисью тория при 430—450 °С] [6].

б) Другие примеры. 1) *Ацетофенон* (88% при пропускании смеси бензойной и уксусной кислот в отношении 1 : 5 над катализатором, состоящим из окиси алюминия и окиси тория при 420 °С) [11].

2) *Циклопентанон* (75—80% при нагревании смеси адипиновой кислоты и гидроокиси бария при 285—295 °С) [12]; см. также [2].

3) *Стеарон* (81—87% при нагревании смеси стеариновой кислоты и окиси магния при 335—340 °С) [13].

4) *Нонадеканон-10* (96% из 1 экв каприновой кислоты и 1,1 экв порошкообразного железа, восстановленного водородом, при кипячении до прекращения выделения двуокиси углерода) [16].

5) *3-Ацетамидобутанон-2* (81—88% из аланина и уксусного ангидрида в кипящем пиридине; для различных аминокислот вы-

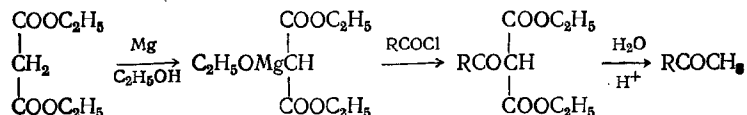
ходы меняются от 27 до 88%) [17]. (Относительно гидролиза с образованием хлоргидрата соответствующего амина см. работу [18].)

б) *Лаурон* (46—55% из хлорангидрида лауриновой кислоты и триэтиламина с последующим гидролизом и декарбоксилированием) [19].

2. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ (РЕАКЦИИ КЛЯЙЗЕНА И ДИКМАНА)

Реакции конденсации сложных эфиров Кляйзена и Дикмана рассмотрены в гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. В.1 и В.2, а гидролиз и декарбоксилирование β -кетоефиров — в данной главе в разд. Г.6.

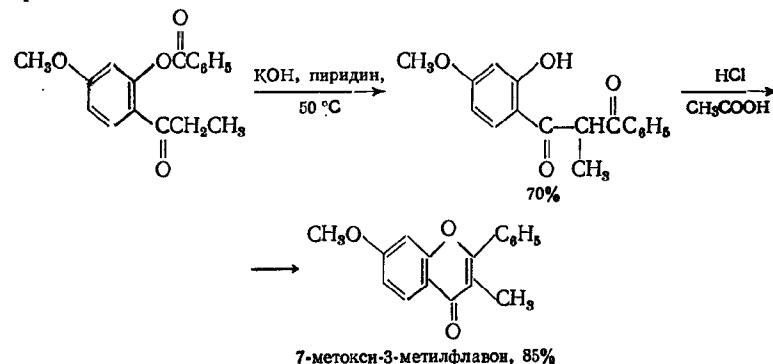
3. ИЗ МАЛОНОВОГО И АЦЕТОУКСУСНОГО ЭФИРОВ И β -ДИКЕТОНОВ



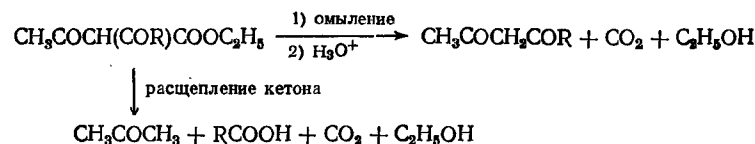
Малоновый эфир можно ацилировать преимущественно через этоксимагниевое производное; полученный диэтиловый эфир ацилмалоновой кислоты нацело гидролизует и декарбоксилируется, образуя кетон [20]. Гидролиз и последующее декарбоксилирование лучше протекают в кислой среде, создаваемой, например, водными растворами уксусной и серной кислот [20], пропионовой и серной кислот с последующей обработкой 10 н. серной кислотой [21] или ледяной уксусной кислотой, содержащей уксусный ангидрид и некоторое количество *n*-толуолсульфокислоты [22]. Этот метод синтеза имеет особенно большое значение для получения *o*- и *n*-нитроацетофенона и *o*-хлорацетофенона [23]. Моноалкилзамещенные малоновые эфиры также можно ацилировать, однако омыление этилового эфира $\text{RCOCR}'(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ происходит с трудом. С другой стороны, соответствующий *трет*-бутиловый эфир легко гидролизует (пример а).

β -Дикетоны можно синтезировать ацилированием ацетоуксусного эфира и последующим гидролизом, однако этот метод получения осложняется ацилированием по кислороду, которое сопровождается или даже заменяет ацилирование по углероду. В растворе пиридина происходит преимущественно *O*-ацилирование, а в растворах алколяттов или гидроокисей — в основном *C*-ацилирование. *C*-Ацилированию может также способствовать наличие более ковалентной связи между катионом металла и кислородом [24]. *O*-Эфир можно превратить в продукт ацилирования по углероду при нагревании с карбонатом калия [25]. Интересным применением

этой реакции миграции служит перегруппировка Бейкера — Венкатарамана [26]



Другим осложнением является то, что в щелочных условиях может происходить расщепление кетона, а не его омыление



Расщепления кетона можно избежать, применяя для ацилирования либо бензилацетоацетат с последующим гидрированием бензильного эфира (пример в.4), либо *трет*-бутилацетоацетат с последующим кислотным гидролизом *трет*-бутилового эфира (пример в.6).

Возможно большое число вариантов и видоизменений этих методов, в том числе, например, ацилирование дикетона (пример в.5).

а) Получение стирил- β -фенилэтилкетона (79% из ди-*трет*-бутилового эфира бензилмалоновой кислоты, гидролиза натрия в бензоле и хлорангидрида коричной кислоты с последующим нагреванием с *n*-толуолсульфокислотой) [27].

б) Получение *o*-нитроацетофенона (82—83% из малонового эфира, этилата магния и хлорангидрида *o*-нитробензойной кислоты с последующим гидролизом раствором серной кислоты в уксусной кислоте) [23].

в) Другие примеры. 1) *Этиловый эфир бензоилуксусной кислоты* (68—71% из ацетоуксусного эфира, растворенного в нефтяной фракции с т. кип. 95—110 °С, при одновременном прибавлении из разных капельных воронок водного раствора едкого натра и хлористого бензоила с последующим гидролизом водного слоя хлористым аммонием) [28].

2) *Диэтиловый эфир бензоилмалоновой кислоты* (выход при ацилировании диэтилового эфира малоновой кислоты 68—75% из ука-

занного эфира, магния, абсолютного спирта и смеси ангидридов бензойной и угольной кислот) [29].

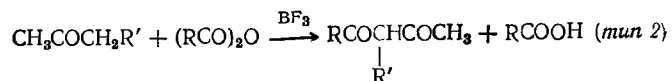
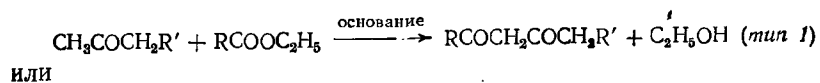
3) β -(2-Нитро-3,4,5-триметоксифенил) - 3'-метоксипропиофенон (80—85% из ди-*трет*-бутилового эфира 2-нитро-3,4,5-триметоксибензилмалоновой кислоты, амида лития, следов нитрата железа, *м*-метоксибензоилхлорида и уксусной кислоты, содержащей уксусный ангидрид и *п*-толуолсульфокислоту) [22].

4) Гептандион-2,4 (49% из бензинового эфира ацетоуксусной кислоты, метилата магния и хлорангидрида масляной кислоты с последующим гидрированием и декарбоксилированием) [30].

5) α,α -Ди-(фенилацетил)ацетофенон (54% из фенилацетилацетофенона и фенилацетилхлорида при взаимодействии с металлическим натрием в эфире) [31].

6) Стеароилацетон (количественный выход из *трет*-бутилового эфира стеароилацетоуксусной кислоты при нагревании со следами *п*-толуолсульфокислоты при 160—170 °C вплоть до прекращения выделения газа) [32].

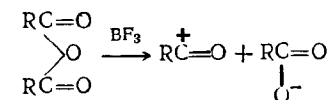
4. ИЗ КЕТОНОВ ИЛИ ЕНАМИНОВ



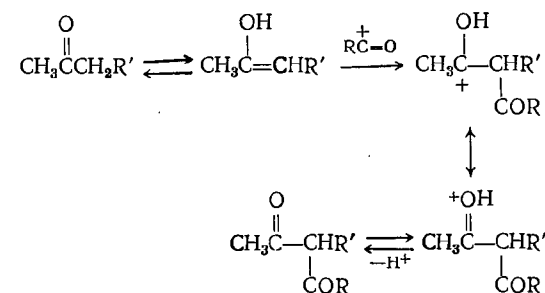
Для ацилирования кетонов с целью получения β -дикетонов применяют два метода. При реакции типа 1 на кетон действуют сложным эфиром в присутствии основания, предпочтительно амида или гидроксида натрия [33], а при реакции типа 2 на кетон действуют ангидридом в присутствии трехфтористого бора. В случае, когда в реакцию вступает либо симметричный кетон, либо несимметричный кетон, у которого имеется только одна реакционноспособная группа, присоединенная к карбонильной группе, как при реакции по типу 1, так и при реакции по типу 2 получается один и тот же продукт. Однако при наличии двух различных реакционноспособных групп (CH_3 и CH_2R) как по типу 1, так и по типу 2 обычно образуются два неодинаковых продукта. Этот метод синтеза, для которого в качестве ацилирующих агентов используют самые различные этиловые эфиры и ангидриды, дает в основном выходы 30—60%.

Реакция типа 1 уже рассматривалась, поскольку эта реакция представляет собой конденсацию Кляйзена (гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. В.1), однако здесь приведен пример (б.3), свидетельствующий о преимуществах гидроксида натрия в диметилсульфоксиде в качестве агента конденсации. Реакция типа 2 представляет собой реакцию ацилирования, катализируемую кислотой

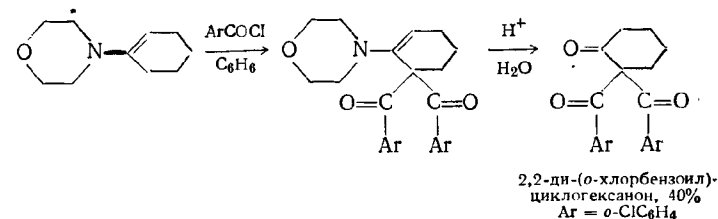
Льюиса, трехфтористым бором. При этом, вероятно, в первую очередь образуется ион ацилия [34]



который атакует кетон в форме енола



Енамины кетонов также можно ацилировать [35], но, по-видимому, в этом случае происходит преимущественно диацилирование, а не моноацилирование [36]

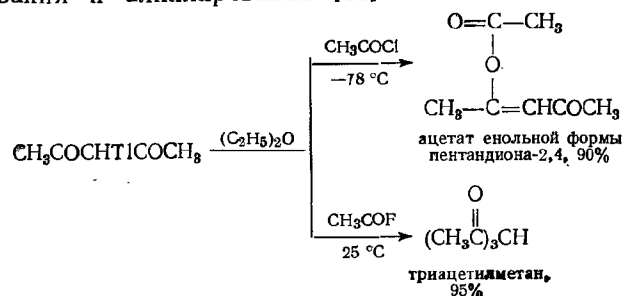


Однако можно провести до некоторой степени и моноацилирование, если брать менее нуклеофильный енамин, получаемый из морфолитина [37].

Циклогексанон можно моноацилировать с выходом около 50% при действии *трет*-амилата натрия в бензоле в качестве катализатора [38]; при применении амида натрия в эфире выход составляет 69% [39]; наиболее высокие выходы обычно получают с трехфтористым бором [40].

Таллиевые соли β -дикетонов можно выделить в виде кристаллических негигроскопических соединений, хорошо подходящих для

ацилирования и алкилирования [41]



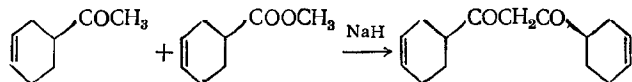
Галогенид таллия удаляют фильтрованием, а фильтрат просто концентрируют.

а) Получение ацетилацетона (80—85% в расчете на ацетон при действии на него уксусным ангидридом и трехфтористым бором [41а]; 38—45% в расчете на ацетон при действии на него этилацетатом и этилатом натрия) [42].

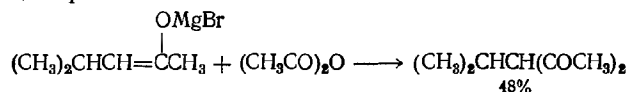
б) Другие примеры. 1) Дибензоилметан (62—71% в расчете на ацетофенон при действии на него этиловым эфиром бензойной кислоты и этилатом натрия) [43].

2) 3-Пропионилгептанон-2 (47% в расчете на метил-н-амилкетон при действии на него ангидрида пропионовой кислоты и трехфтористого бора) [44].

3) 1,3-Ди(циклогексенил)пропандион-1,3 (72% из 1 моля 4-карбометоксициклогексена, 0,5 моля 4-ацетилциклогексана и 1 моля гидрида натрия в ДМСО в течение 4 ч при 60 °C) [45].

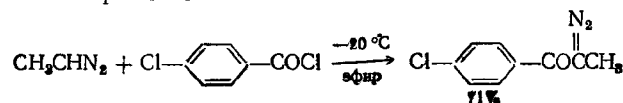


4) 3-Изопропилпентандион-2,4. Остаток представляет собой продукт О-ацилирования [46].

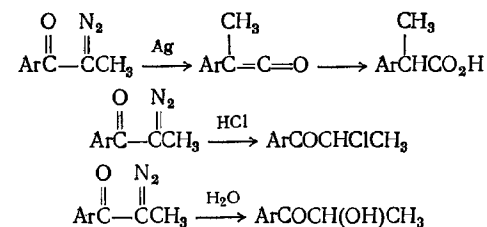


5. ИЗ НИТРИЛОВ, ДИАЗОАЛКАНОВ И 2(ИЛИ 4)-АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНОВ ИЛИ ХИНОЛИНОВ

Нитрилы ацилируют в присутствии очень сильных основных катализаторов (пример а). Однако диазоалканы ацилируют без всякого катализатора [47]



Хотя обычно диазокетон подвергается перегруппировке с образованием кетена



в отсутствие серебряного катализатора можно гидролизовать диазокетон, в результате чего образуется либо хлорзамещенное соединение, либо спирт (пример б). Алкильные группы, находящиеся в положении 2 и 4 пиридиновых или хинолиновых соединений, имеют активные метиленовые группы и могут быть проацилированы. В качестве конденсирующих агентов применяют фениллитий (пример в) и более легко доступный диизопропиламид натрия (пример г).

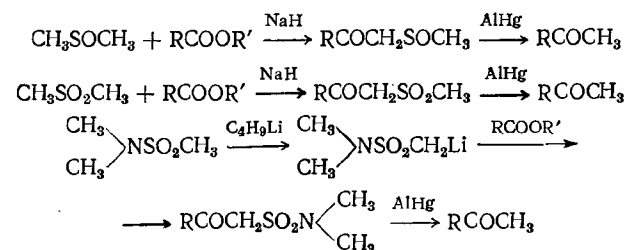
а) Получение α-фенилацетоацетонитрила (66—73% из цианистого бензила, этилацетата и этилата натрия) [48].

б) Получение бензилхлорметилкетона (83—85% из хлорангидрида фенилуксусной кислоты, диазометана и хлористого водорода) [49].

в) Получение 3-(2-пиридил)бутанона-2 (52% из 2-этилпиридина, фениллития и метилацетата) [50].

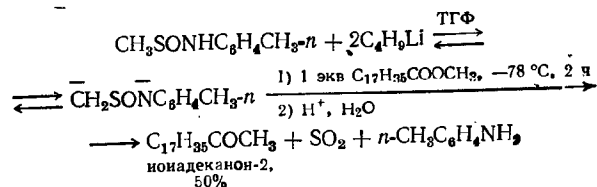
г) Получение 3-фенацилпиридина (78% из 2 экв 3-метилпиридина, 2 экв диизопропиламида натрия и 1 экв этилового эфира бензойной кислоты при их взаимодействии в бензоле при 5 °C) [51].

6. ИЗ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА, ДИМЕТИЛСУЛЬФОНА ИЛИ N,N-ДИМЕТИЛМЕТАНСУЛЬФАМИДА



Диметилсульфоксид и диметилсульфон действием гидрида натрия или трет-бутилата калия можно превратить в соответствующие карбанионы (CH_2SOCH_3 или $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$), а при взаимодействии со сложными эфирами образуются соответствующие β-кетосульфоксиды или β-кетосульфоны [52, 53]. При восстановлении последних

амальгамой алюминия или цинковой пылью в смеси этилового спирта с уксусной кислотой образуются метилкетоны. Выходы на каждой из этих стадий изменяются от 70 до 98%. Для получения кетона из *N,N*-диметилметансульфида с помощью бутиллития синтезируют диметиламиносульфонилкарбанион, после чего осуществляют ацилирование и восстановление, как описано выше [52]. Для того чтобы избежать стадии восстановления, можно ацилировать сульфинамиды с образованием кетонов [54]

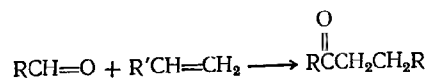


Эта реакция является общей.

а) Получение *n*-метоксиацетофенона [87% восстановлением ω -(метилсульфинил)-*n*-метоксиацетофенона (получаемого из диметилсульфоксида, *трет*-бутилата калия и метилового эфира *n*-анисовой кислоты) цинковой пылью в этанольном растворе уксусной кислоты; подробности проведения реакции см. в оригинальной работе] [53, 55].

7. ИЗ АЛЬДЕГИДОВ И ОЛЕФИНОВ ИЛИ ДИАЦЕТИЛА И ЦИКЛОТЕКСАНА

Альдегиды реагируют с олефинами по свободнорадикальной реакции, образуя кетоны

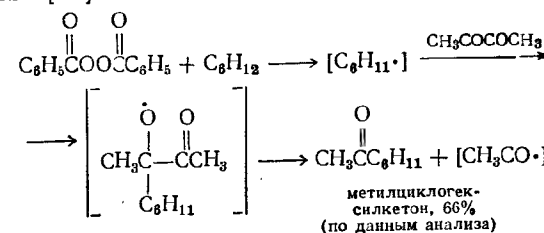


Кратко эта реакция рассмотрена в работе [56].

Альдегид следует брать в большом избытке, чтобы подавить реакцию теломеризации. Степени превращения весьма низки, особенно при реакции с альдегидами низкого молекулярного веса, однако выходы обычно получаются хорошие, особенно с α,β -ненасыщенными сложными эфирами (примеры 6.1 — 6.3). В условиях свободнорадикальной реакции тетрагидрофуран также вступает в реакцию с олефинами (пример 6.4). В качестве источника свободных радикалов или инициаторов свободнорадикальной реакции применяют перекиси, освещение ультрафиолетовым светом или воздух (пример 6.5).

Можно также использовать легкость расщепления диацетила при свободнорадикальной реакции, приводящего к образованию

метилкетонов [57]



а) Получение пентадеканона-7 (75% из октена-1 и гептальдегида, к которому добавляют перекись ацетила) [58].

б) Другие примеры. 1) Этиловый эфир энантилантарной кислоты (71—76% из альдегида энантовой кислоты и этилового эфира малеиновой кислоты при помощи перекиси бензоила при 80—90 °C) [59].

2) Этиловый эфир ацетилянтарной кислоты (78% из ацетальдегида, этилового эфира малеиновой кислоты и перекиси бензоила при температуре примерно 76 °C в автоклаве) [60].

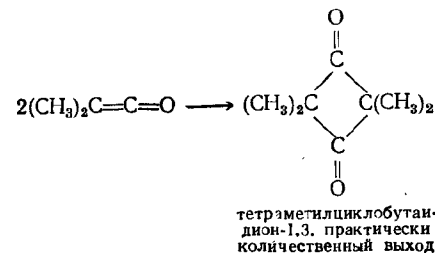
3) Этиловый эфир бутирянтарной кислоты (84% из альдегида масляной кислоты и этилового эфира малеиновой кислоты при γ -облучении ^{60}Co) [61].

4) Додеканон-4 (41% из октена-1 и тетрагидрофурана при взаимодействии с ди-*трет*-бутилперекисью в автоклаве при 150 °C в течение 2 ч; свободный радикал ТГФ, вероятно, перегруппировывается в $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH=O}$) [62].

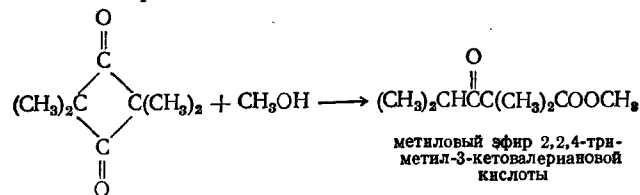
5) Нонанон-2 (выход 70% при 10%-ном содержании 3-метилоктанона-2 из ацетальдегида, гептена-1 и небольшого количества ацетата кобальта при кипячении в течение 12 ч и одновременном пропускании через смесь воздуха) [63].

8. ИЗ НЕКОТОРЫХ КЕТЕНОВ

Некоторые сильнозамещенные кетоны, особенно диметилкетен, самопроизвольно димеризуются, образуя циклобутандионы-1,3



Это соединение при действии основных катализаторов реагирует со спиртами или фенолами, образуя β-кетозфиры [64]



1. Mathieu J., Allais A., Cahiers de Synthèse Organique, Vol. 4. Libraires de l'Académie de Médecine, Paris, France, 1958.
2. Rand L. et al., J. Org. Chem., 27, 1034 (1962).
3. Swann S., Jr., Ind. Eng. Chem., 26, 388 (1934).
4. Swann S., Jr., et al., Ind. Eng. Chem., 26, 388 (1934).
5. Swann S., Jr., et al., Ind. Eng. Chem., 26, 1014 (1934).
6. Хербст Р., Манске Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 313.
7. Winkler W., Chem. Ber., 81, 256 (1948).
8. King J. A., McMillan F. H., J. Am. Chem. Soc., 73, 4911 (1951).
9. Cowan D. M. et al., J. Chem. Soc., 1940, 171.
- 9а. Потапов В. М., Терентьев А. П., ЖОХ, 28, 3323 (1958).
10. Baker W. et al., J. Chem. Soc., 1951, 1376.
11. Martello V., Ceccotti S., Chim. Ind. (Milan), 38, 289 (1956) [C. A., 50, 15454 (1956)].
12. Торпе Дж., Кон Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 518.
13. Добсон А., Хэтт Х., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 60.
14. Gerchakov S., Schultz H. P., J. Org. Chem., 32, 1656 (1967).
15. Hertzler D. V. et al., J. Org. Chem., 33, 2008 (1968).
16. Davis R., Schultz H. P., J. Org. Chem., 27, 854 (1962).
17. Уилей Р., Борум О., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 11.
18. Herworth J. D., Org. Syn., 45, 1 (1965).
19. Зауер Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 288.
20. Walker H. G., Hauser C. R., J. Am. Chem. Soc., 68, 1386 (1946).
21. Bowman R. E., J. Chem. Soc., 1950, 322.
22. Tarbell D. S. et al., J. Am. Chem. Soc., 82, 3982 (1960).
23. Рейнольдс Дж., Хаузер Ч., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 370.
24. House H. O., Record Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.), 28, 99 (1967).
25. [1], p. 40.
26. Ollis W. D., Weight D., J. Chem. Soc., 1952, 3826.
27. Fonken G. S., Johnson W. S., J. Am. Chem. Soc., 74, 831 (1952).
28. Стэрли Дж., Адамс А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 84.
29. Прайс Дж., Тарбелл Д., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 28.
30. Baker B. R. et al., J. Org. Chem., 17, 77 (1952).
31. Becker A., Helv. Chim. Acta, 32, 1114 (1949).
32. Treibs A., Hintermeier K., Chem. Ber., 87, 1163 (1954).
33. Levine R. et al., J. Am. Chem. Soc., 67, 1510 (1945); Swamer F. W., Hauser C. R., ibid., 72, 1352 (1950); Green N., LaForge F. B., ibid., 70, 2287 (1948).

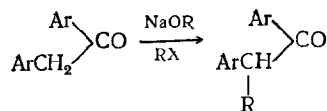
34. Крам Д., Хэммонд Дж., Органическая химия, изд-во «Мир», 1966, стр. 323, 332.
35. Szmuszkowicz J., Advan. Org. Chem., 4, 1 (1963).
36. Campbell R. D., Jung J. A., J. Org. Chem., 30, 3711 (1965).
37. Blaha K., Cervinka O., Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 6, Academic Press, New York, 1966, p. 197.
38. Vavon G., Conia J.-M., Compt. Rend., 233, 876 (1951).
39. Hauser C. R. et al., J. Am. Chem. Soc., 69, 2649 (1947).
40. Hauser C. R. et al., J. Am. Chem. Soc., 75, 5030 (1953).
41. Taylor E. C. et al., J. Am. Chem. Soc., 90, 2421 (1968).
- 41а. Денун К., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 92.
42. Адкинс Г., Рэйни Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 8, стр. 93.
43. Маньяни А., Мак-Элвен С., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 167.
44. Adams J. T., Hauser C. R., J. Am. Chem. Soc., 67, 284 (1945).
45. Bloomfield J. J., J. Org. Chem., 27, 2742 (1962).
46. [24], p. 109.
47. Wilds A. L., Meader A. L., Jr., J. Org. Chem., 13, 763 (1948).
48. Джулиан П., Оливер Дж., Кимболл Р., Пайк А., Джефферсон Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 503.
49. Мак-Фи У., Клингсберг Э., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 85.
50. Osuch C., Levine R., J. Org. Chem., 21, 1099 (1956).
51. Reynolds S., Levine R., J. Am. Chem. Soc., 82, 472 (1960).
52. Corey E. J., Chaykovsky M., J. Am. Chem. Soc., 87, 1345 (1965).
53. Russell G. A., Mikol G. J., J. Am. Chem. Soc., 88, 5498 (1966).
54. Corey E. J., Durst T., J. Am. Chem. Soc., 90, 5548 (1968).
55. Russell G. A. et al., J. Am. Chem. Soc., 85, 3410 (1963).
56. Sosnovsky G., Free Radical Reactions in Preparative Organic Chemistry, The Macmillan Co., New York 1964, p. 125.
57. Benetruide W. G., Darnall K. R., J. Am. Chem. Soc., 90, 3588 (1968).
58. Kharasch M. S. et al., J. Org. Chem., 14, 248 (1949).
59. Патрик Т., Эрикссон Ф., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 102.
60. Patrick T. M., Jr., J. Org. Chem., 17, 1009 (1952).
61. Wiley R. H., Harrell J. R., J. Org. Chem., 25, 903 (1960).
62. Wallace T. J., Gritter R. J., J. Org. Chem., 26, 5256 (1961).
63. Nikitina G. I. et al., Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.), 1966, 1083.
64. Hasek R. H. et al., J. Org. Chem., 26, 700 (1961).

Ж. РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ

Реакции алкилирования можно рассматривать таким же образом, как и реакции ацилирования, однако они ограничены только кетонами, поскольку с помощью алкильной группы нельзя ввести в молекулу карбонильную группу. Опубликован обзор [1], посвященный реакции алкилирования ацетоуксусного эфира. Кроме реакций алкилирования кетонов (разд. Ж.1) и енаминов (разд. Ж.2), а также реакций карбаниона с ненасыщенными карбонильными соединениями (разд. Ж.3, реакция Михаэля), аналогичные нуклеофильные реакции, приводящие к образованию кетонов, рассматриваются в других разделах: реакции с альдолями или кетоспиртами

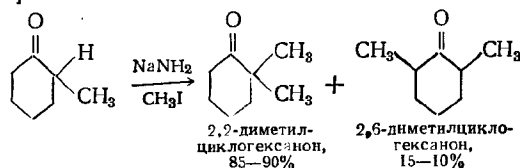
(гл. 4 «Спирты», разд. Ж.1), реакция Кнёвенагеля (гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. В.4) и реакция Кляйзена — Шмидта (гл. 4, «Спирты», разд. Ж.1).

1. ИЗ КЕТОНОВ



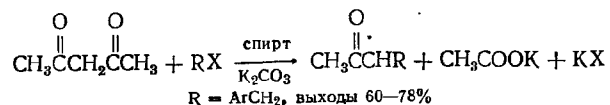
Алкилирование β-кетозэфиров рассмотрено в разд. Г.6, а кетонов — в данном разделе. Кетоны, содержащие атомы водорода в α-положении, при алкилировании алкоголями натрия или калия, натрием, калием, карбонатом калия, амидом натрия или гидридом натрия сначала образуют анион $\text{ArCO}^-\text{CH}_2\text{Ar}$, который затем атакует алкилгалогениды, например RX , давая алкилированный кетон ArCOCH(R)Ar . Так называемая реакция Холлера — Бауэра не вполне удовлетворительна в основном по двум причинам [2]: для превращения карбонильного соединения в анион требуется сильное основание и, поскольку многие карбонильные соединения содержат в α-положении более одного атома водорода, реакция не останавливается на стадии моноалкилирования. Поэтому при алкилировании часто получают такую нежелательную смесь продуктов, к тому же каждый из продуктов с низким выходом. Усовершенствованный метод проведения такой реакции заключается в применении енаминов кетонов (разд. Ж.2).

Чтобы реакция была более специфической, несимметричные алкилкетоны алкилируют преимущественно по наименее замещенному атому углерода, за исключением алкилциклоалканонов, как показано ниже [3]

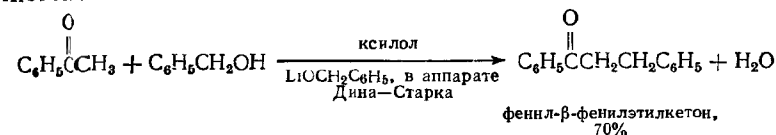


Предложен хороший метод разделения двух образующихся кетонов при помощи реакции формилирования смеси (пример б.6).

Очень простая методика получения метилкетонов из пентадиона-2,4 приведена в работе [4]

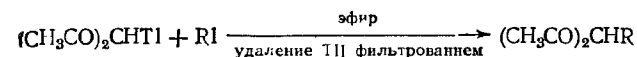


Неполное алкилирование можно провести при кипячении с обратным холодильником бензильного спирта с высококипящим метилкетон

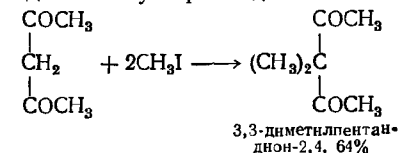


Эта реакция протекает через образование бензальацетофенона и его последующее восстановление бензильным спиртом [5].

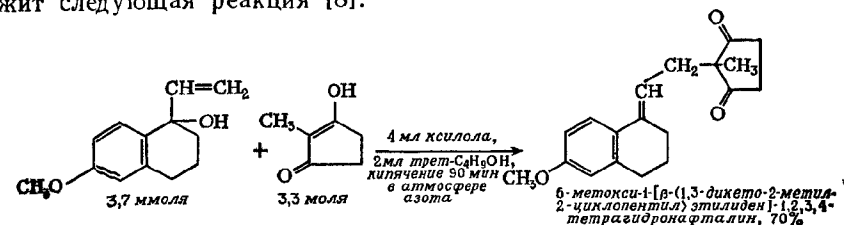
Для введения в дикетон одной алкильной группы следует предпочесть в качестве промежуточного соединения кристаллическую соль таллия этого дикетона, поскольку она дает почти количественный выход желаемого продукта [6].



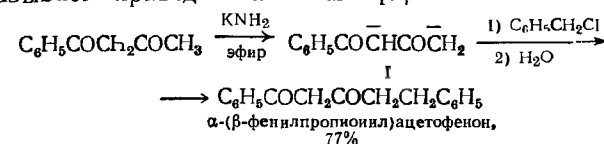
При повторном проведении этого процесса можно ввести вторую алкильную группу также почти с количественным выходом. Для введения в дикетон двух алкильных групп в одну стадию следует отдать предпочтение реактиву, состоящему из алкилгалогенида и гидрида натрия в диметилсульфоксиде [7]



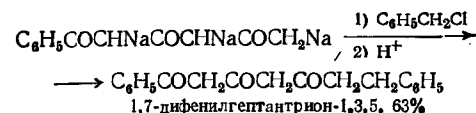
Иногда дикетоны, особенно дикетоны енольного типа, можно алкилировать при помощи аллилового спирта, примером чего служит следующая реакция [8]:



Алкилирование дианиона дикетона I может осуществляться так, как показывает приведенная схема [9]:

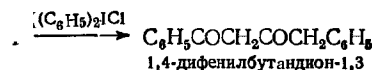


Аналогичным образом можно алкилировать трианионы трикетонов [10]



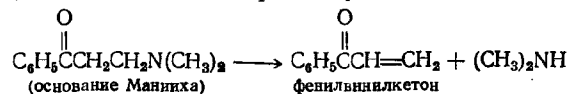
Эти анионы можно также ацилировать. Алкилирование или ацилирование происходит по наиболее нуклеофильному углеродному атому.

Таким путем можно осуществить арилирование дианиона при помощи солей диарилдиодония

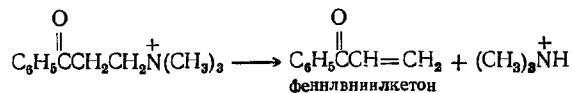


Выходы для различных кетонов составляют от 21 до 92% [11]. Другие реакции арилирования кетонов рассмотрены в разд. В.6, посвященном реакциям Фриделя — Крафтса. Кроме того, может быть осуществлена реакция сдвигания анионов β-дикетонов или кетоэфиров под действием иода (пример 6.8).

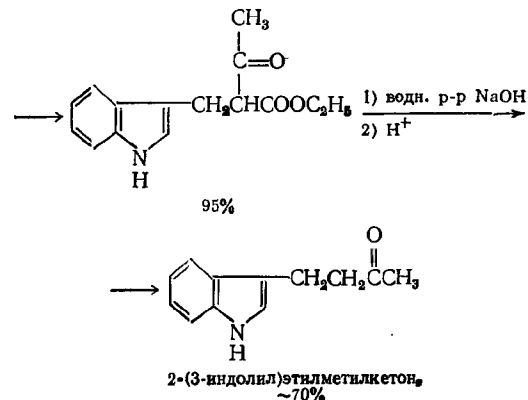
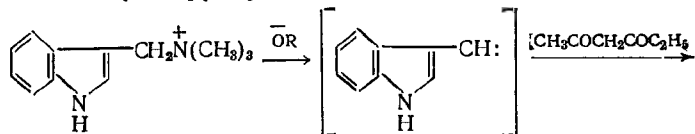
Любой олефин, имеющий электроотрицательную группу Y, присоединенную к углероду, связанному двойной связью $\text{CH}_2=\text{CHY}$, может быть потенциальным алкилирующим агентом метиленовой группы кетона (пример 6.3). В самом деле, акрилонитрил, который в этом отношении, по-видимому, наиболее тщательно изучен, в присутствии основного катализатора может осуществлять цианэтилирование (или полицианэтилирование) практически любого кетона [12]. Если винильный алкилирующий агент неустойчив, можно использовать соответствующий *tert*-амин или четвертичную соль, для того чтобы олефин образовывался *in situ*.



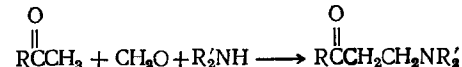
ИЛИ



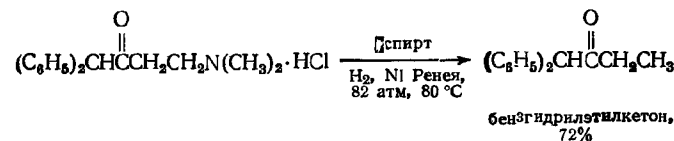
Аналогичным образом из солей четвертичных оснований соединений бензильного типа может образовываться карбен, способный атаковать метиленовую группу кетона [13]



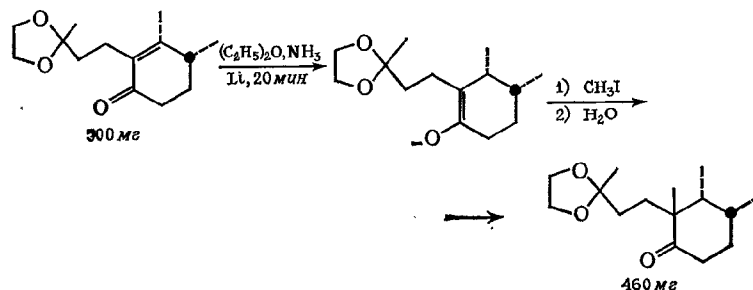
Сама реакция Манниха приводит к получению аминокетонов



Опубликован обзор [14], посвященный этой реакции (пример 6.2). Поскольку соли основания Манниха легко восстанавливаются с образованием насыщенных кетонов, эта реакция служит методом метилирования кетонов [15]

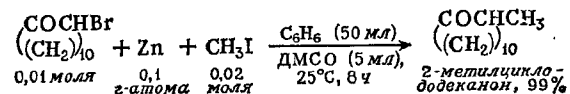


Алкилирование α,β-ненасыщенных кетонов в α-положение по отношению к карбонильной группе можно осуществить, восстанавливая и фиксируя образующийся в качестве промежуточного соединения енолят при реакции с иодистым метилом, как показано для одного из промежуточных соединений, образующихся при синтезе d,l-D-гомотестостерона [16]

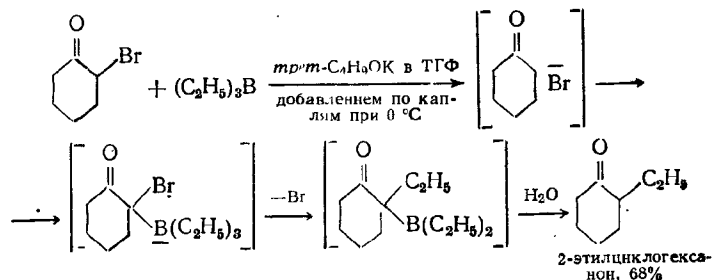


При этой реакции происходит стереоспецифическое введение метильной группы и образуется только β -метилизомер.

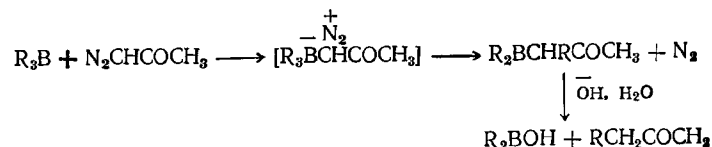
Во втором методе фиксации енольной формы исходят из α -бромкетона [17]



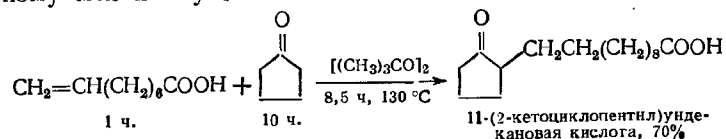
α -Бромкетоны можно алкилировать при помощи триалкилборанов [18]



При алкировании диазокетонов триалкилборанами выходы составляют от 36 до 89% [19]

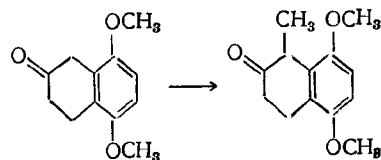


Алкилирование кетонов может протекать также по свободнорадикальному механизму [20]



Замещение не всегда происходит на конце. Для алкилирования олефинов пользуются также ультрафиолетовым освещением.

а) Получение 1-метил-5,8-диметокситетралона-2. 390 мг калия



диспергируют в ксилоле, после чего добавляют к нему 20 мл безводного бензола и 1,92 г 5,8-диметокситетралона-2. В процессе растворения смеси, находящейся в атмосфере сухого азота, выделяется водород. При кипячении в течение 40 мин образуется осадок, к которому добавляют 2 мл иодистого метила. После нагревания еще в течение 30 мин и стояния в течение ночи образуется коричневый осадок; к нему добавляют небольшое количество 2 н. серной кислоты и удаляют бензол перегонкой при пониженном давлении. Красно-коричневая маслообразная масса собирается в воде и ее трижды экстрагируют эфиром. Примеси удаляют, обрабатывая продукт несколько раз бисульфитом натрия, после чего остается 2,2 г красного масла. При его перегонке получают 1,63 г продукта с т. кип. 127—128 °C/0,2 мм. При молекулярной перегонке удается выделить еще 0,2 г; общий выход метилкетона 90% [21].

б) Другие примеры. 1) 1,2-Диметилциклопентилфенилкетон (49% из 2-метилциклопентилфенилкетона, амида натрия и иодистого метила в бензоле) [22].

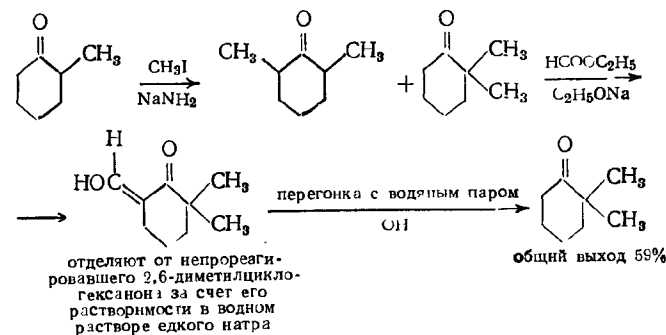
2) 1-Диэтиламинобутанон-3 (62—70% из хлоргидрата диэтиламина, ацетона, параформальдегида и соляной кислоты) [23].

3) 2,2,6,6-Тетра-(β -цианэтил)циклогексанон (88% из циклогексанона в трет-бутиловом спирте, содержащем едкое кали, при добавлении к нему акрилонитрила при 45 °C) [24].

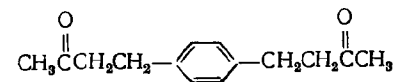
4) 3-Метилпентандион-2,4 (75—77% из соответствующего дикетона, иодистого метила и безводного карбоната калия) [25].

5) 1,1-Ди(карбометоксиметил)тетралон-2 (94% из тетралона, метилбромацетата и гидрида натрия) [26].

6) 2,2-Диметилциклогексанон. Таким же образом получают 2-метилдекалон-1 с выходом 77% [27].



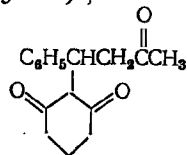
7) 4,4'-Фенилендибутанон-2 (50% из пентандиона-2,4, α, α' -дихлор-*n*-ксилола, карбоната калия и безводного спирта при кипячении) [4].



8) *Тетраацетилэтан* (41—59% из пентандиона-2,4, водного раствора едкого натра и иода) [28].

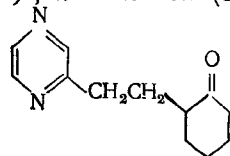
9) *Геранилцетон* (74% из линалоола, ацетоуксусного эфира $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$ и изопропилата алюминия при нагревании в течение 9 ч до 196 °C) [29].

10) *1-(1-Фенил-3-кетобутил)циклогександион-1,3* (50% из бен-



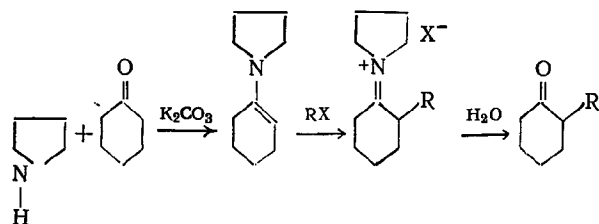
зальацетона, циклогександиона-1,3 и раствора этилата калия в спирте) [30].

11) *2-(2-Пиразилэтил)циклогексанон* (68% из 2-винилпиразина,



циклогексанона и небольших кусочков натрия при 90—160 °C) [31].

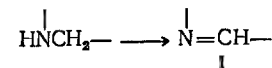
2. ИЗ ЕНАМИНОВ



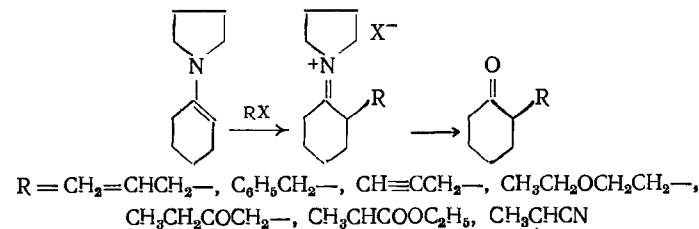
Этот метод синтеза подробно описан в работе [32]. Енамины (α,β -ненасыщенные амины) получают реакцией вторичного амина с альдегидом или кетоном в присутствии водоотнимающих агентов, например безводного карбоната калия или *n*-толуолсульфокислоты [33]. Однако наилучшие выходы *N*-пирролидиленаминов некоторых стероидных кетонов можно получить азеотропной перегонкой с бензолом [34]. Для этой цели обычно применяют такие амины, как пирролидин, морфолин или пиперидин. Эта методика подходит для получения кетонов, за исключением некоторых монозамещенных ацетонов, а также некоторых весьма малореакционноспособных кетонов; для альдегидов она менее пригодна (гл. 10 «Альдегиды», разд. Е. 4).

Недавно было показано, что эффективной комбинацией для превращения пространственно затрудненных кетонов в енамины является

четырёххлористый титан и диметиламин [35]. Обычно побочной реакцией при получении енаминов является окисление вторичного амина в имин I (который может полимеризоваться) под действием енамина [36]

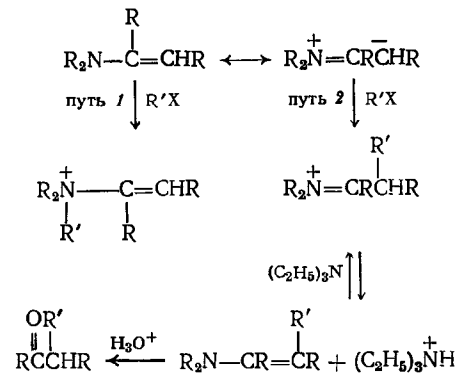


В енамин могут быть введены различные заместители. Хорошие выходы алкилированных кетонов получаются из галогенпроизводных, способных легко ионизоваться, например аллильных, бензильных, пропаргильных, а также из α -галогензамещенных простых эфиров, кетонов, сложных эфиров и нитрилов.



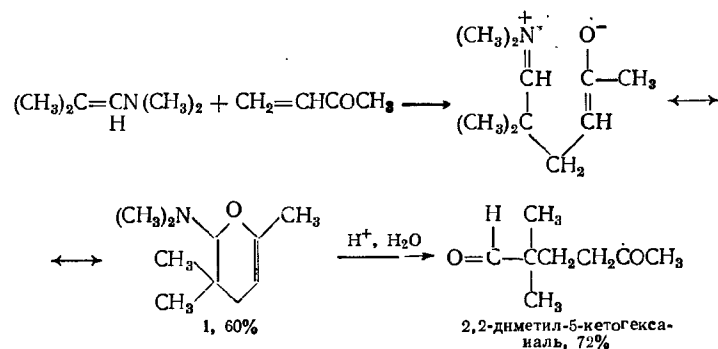
Обычным путем через β -кетозфиры эти продукты получают с трудом. Для простых алкильных групп выходы 2-алкилкетонов бывают посредственными, за исключением β -тетралона, для которого получают высокие выходы. Енамин, образующийся из пирролидина, обладает наибольшей, а енамин из морфолина — наименьшей нуклеофильной способностью по отношению к атаке галогензамещенных соединений. Если *N*-алкилирование представляет затруднения, алкилирование енамина *N,N*-дициклогексиламина может пойти в основном по углероду. Полярные растворители, например ацетонитрил, более эффективно промотируют алкилирование, чем неполярные.

Механизм этой реакции можно представить следующим образом [37]:



Как правило, преобладает путь 2 и часто вместо 2 экв енамина используют 1 экв триэтиламина и енамин.

Наибольшее значение из реакций алкилирования енаминов имеют реакции алкилирования, протекающие с электрофильными ненасыщенными соединениями, например с α,β -ненасыщенными кетонами, нитрилами или сложными эфирами, поскольку при этих реакциях образуются ценные промежуточные соединения, которые можно использовать для дальнейших превращений, особенно для реакции аннелирования. Приведенная ниже схема иллюстрирует поведение метилвинилкетона [38]:



Образующийся в качестве промежуточного соединения дигидропиран (I) в результате реакции конденсации под действием фениллития можно превратить в циклобутиламин. Последняя стадия — реакция с альдегидами, при которой образуются соединения типа α -моноалкилидена (пример 6.2).

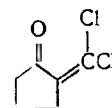
а) Получение 1-метилтетралона-2. 1) Енамин тетралона-2 и пирролидина. 5 г тетралона-2 кипятят в течение 3 ч с раствором 4 г пирролидина в 100 мл бензола в атмосфере азота. После удаления растворителя получают енамин (93%), т. пл. 81—82 °С после перекристаллизации из петролейного эфира.

2) 1-Метилтетралон-2. Енамин, полученный при взаимодействии 10 г β -тетралона и 7 г пирролидина, кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч с раствором 20 мл иодистого метила в 50 мл диоксана. После добавления еще 25 мл воды и 1 мл уксусной кислоты и дальнейшего нагревания еще в течение 4 ч удаляют растворитель при пониженном давлении. Обычная очистка дает 9 г (81%) 1-метилтетралона-2, т. кип. 138—142 °С/20 мм [2].

б) Другие примеры. 1) Метилсый эфир 2-метил-3-(2-кетосилоксил)пропиевой кислоты (80% из метилметакрилата и енамина пирролидина и циклогексана) [2].

2) 2-Бензилиденциклопентанон (84% из бензальдегида и енамина морфолина и цикlopentанона) [39].

3) α -Дихлорметиленилциклопентанон (70% из енамина цикlopentанона и морфолина, четыреххлористого углерода и 2 экв триэтиламина; эта реакция является общей, однако выходы из енаминах ациклических кетонных составляют около 30%) [40].



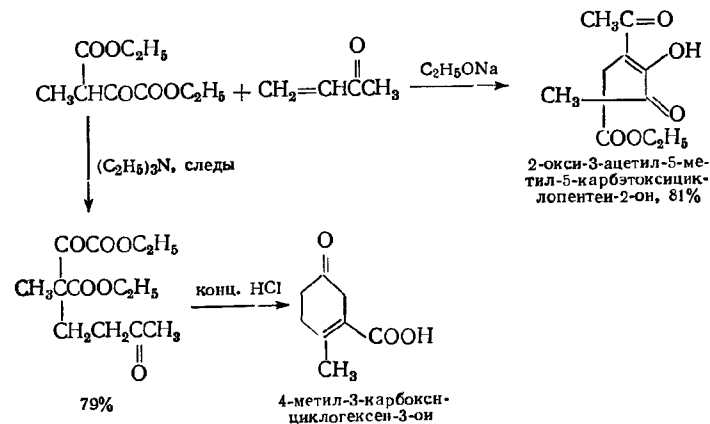
этиламина; эта реакция является общей, однако выходы из енаминах ациклических кетонных составляют около 30%) [40].

3. ИЗ НЕНАСЫЩЕННЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И КАРБАНИОНОВ (РЕАКЦИЯ МИХАЭЛЯ)



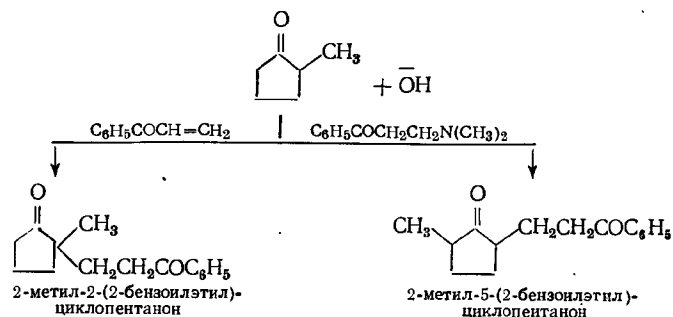
Опубликован обзор [41], посвященный реакции конденсации Михаэля. При получении кетонных происходит 1,4-присоединение соединения, содержащего активную метиленовую группу, к α,β -олефиновым или α,β -ацетиленовым кетонам.

В некоторых случаях механизм таких реакций конденсации сложен, он также может изменяться в зависимости от условий опыта. Так, например, было показано, что при применении в качестве катализатора триэтиламина получается простой продукт присоединения реакции Михаэля, тогда как взаимодействие с этилатом натрия приводит к образованию циклического аддукта [42]



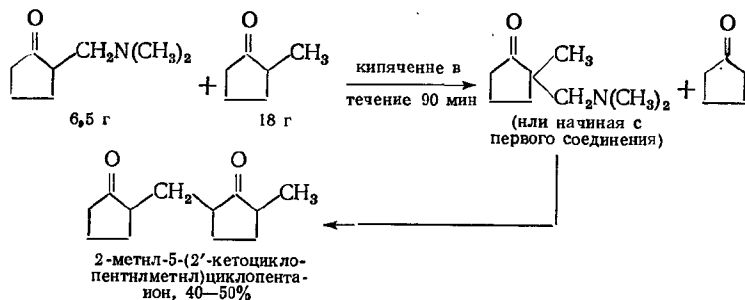
Ориентация при реакции конденсации по Михаэлю изменяется также в зависимости от структуры адденда, к которому присоеди-

няется анион

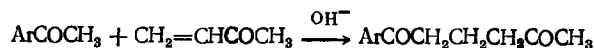


Остается надеяться, что такое определяющее влияние на ориентацию окажется общим [43].

Основание Манниха не только может быть источником ненасыщенного кетона, но и катализатором при реакции, известной под названием термическая реакция Михаэля [44]



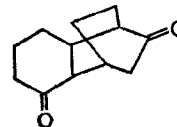
Ацетоэтирование кетонов с низким выходом можно осуществить при взаимодействии с метилвинилкетонам [45]



Аналогичная реакция протекает со сложными эфирами, β -кеток эфирами, малоновыми эфирами и аминами, причем иногда с хорошим выходом [46].

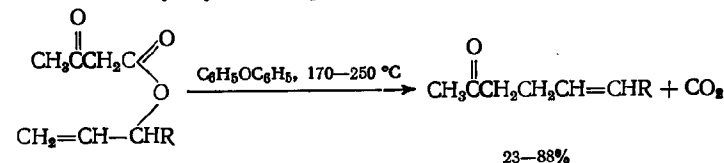
В недавно проведенной реакции с использованием реактива Гриньяра в качестве основного катализатора был получен 1,3-дифенил-4,4,6-триметилгептандион-1,5 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_5$ с выходом 90% из диизопропилкетона и изопропилмагнийхлорида, причем образующийся сначала эфир енола присоединялся к бензальацетофенону [47]. Конденсация по Михаэлю распространяется также на енамины (пример а).

а) Получение трицикло-[6,2,2,0^{2,7}]-додекандиона-3,9 (общий выход 45% из циклогексенона и перхлората пирролидина с бензолом при кипячении в колонке, снабженной ловушкой Дина—Старка, с последующим гидролизом водным раствором едкого натра) [48].

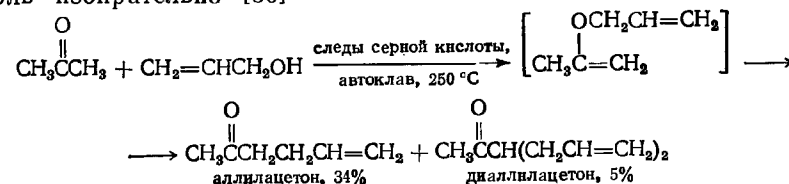


4. РЕАКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ АЛЛИЛЬНЫХ ПЕРЕГРУППИРОВОК

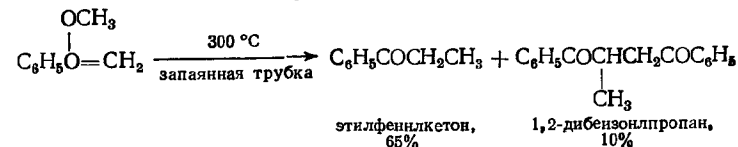
Кетоны можно получить при перегруппировках типа Кляйзена аллиловых ацетоуксусных эфиров [49] (пример а)



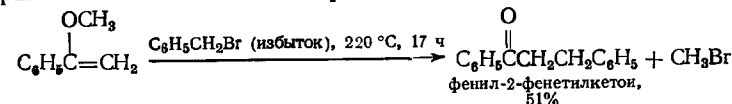
Эта реакция протекает также с аллиловыми эфирами енола, но не столь избирательно [50]



Выход диаллилкетона (как несимметричного, так и симметричного) можно повысить, увеличивая отношение спирта к кетону. Не только аллиловые, но и алкильные эфиры енолов способны перегруппировываться с образованием кетонов. Поскольку условия проведения такой реакции гораздо более жесткие, она является не столь общей и осложняется побочными реакциями [51]



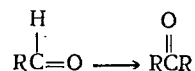
Эфиры енолов можно алкилировать без катализатора



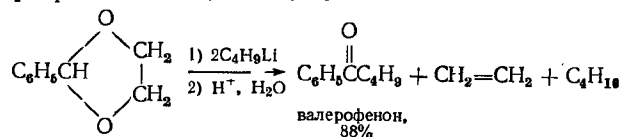
а). Получение 3-фенилгексен-1-она-5 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}=\text{CH}_2$ (74% из циннамилового эфира ацетоуксусной кислоты в дифениловом эфире при 250 °C) [49].

5. ИЗ АЛЬДЕГИДОВ ИЛИ ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Алкилирование альдегида с образованием кетона никогда не протекает как

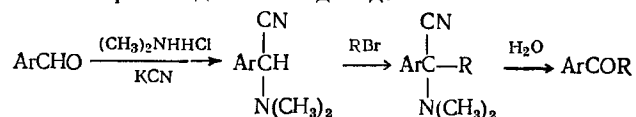


Однако, если защитить карбонильную группу или, пользуясь производными, сделать водородный атом альдегида более кислым, алкилирование можно осуществить. Известны два метода, первый из которых разработан недавно [52]:

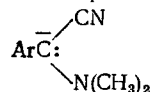


Эта реакция протекает через образование бензоата лития.

Второй, более классический метод, состоит в алкилировании аминонитрильных производных альдегидов



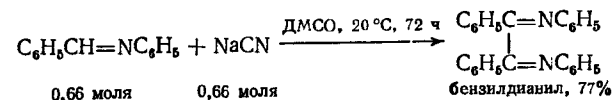
Первая стадия этого синтеза состоит в получении аминонитрила из альдегида с использованием хлоргидрата вторичного амина и цианистого калия [53]. Аминонитрил при взаимодействии с амидом калия и каким-нибудь алкилгалогенидом в жидком аммиаке образует соответствующий алкилированный аминонитрил [54], при гидролизе которого в кислом растворе образуется кетон. Очевидно, незамещенный аминонитрил образует анион, вытесняющий атом галогена из алкилгалогенида. Протекающие при этом побочные



реакции активного карбаниона можно исключить, добавляя реагенты одновременно [55]. Этот метод применим для алкилирования как алифатических, так и ароматических альдегидов [54, 56], хотя в некоторых случаях при получении исходных аминонитрилов встречаются трудности [53]. Наиболее удовлетворительный метод получения соединений данного типа — через продукт присоединения бисульфита натрия к альдегиду [57]. Наилучшие выходы получаются

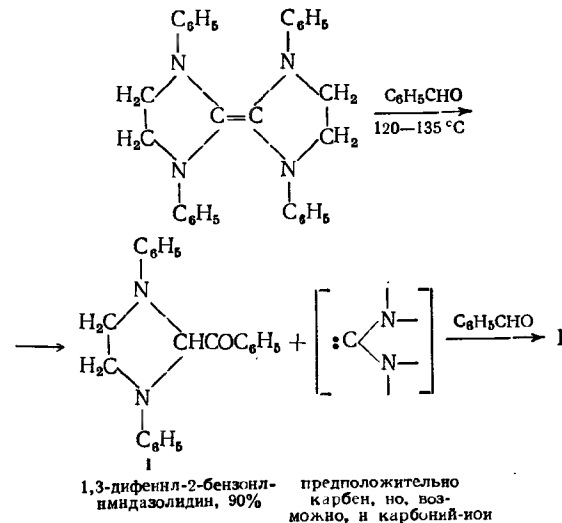
с ароматическими альдегидами, для которых бензилированный аминонитрил образуется с выходом 80—100%, а кетон в результате гидролиза — с выходом 90—92% [54]. Таким образом, этот метод синтеза — особенно обещающий для получения замещенных дезоксибензоинов.

Цианиды щелочных металлов также превращают бензальанилыны в бензилдианилы в результате реакции, напоминающей реакцию бензоиновой конденсации с последующим окислением [58]



Эта реакция является общей, однако она зависит от концентрации и температуры.

Наконец, кетоны образуются при взаимодействии тетрааминоэтиленов с альдегидами [59] (относительно механизма см. работу [60])



а) Получение 4-хлор- α -фенилацетофенона. 1) 2-(N,N-Диметиламино)-2-(4-хлорфенил)ацетонитрил. К суспензии 0,71 моля бисульфита натрия в 150 мл воды при перемешивании добавляют 0,71 моля *p*-хлорбензальдегида, а затем через 15 мин — 128 г 25%-ного водного раствора диметиламина. Смесь перемешивают в течение 30 мин, затем охлаждают на ледяной бане, после чего добавляют по каплям 0,71 моля цианистого натрия в 10 мл воды. После удаления ледяной бани продолжают перемешивание в течение 3 ч, а затем фильтруют смесь. Осадок промывают водой и сушат при

зуется или быстро реагирует со спиртами при -78°C , образуя полу-кеталь.

а) Получение циклопропанона (50—60% из диазометана при добавлении его к кетону в хлористом метиле при -78°C) [64].

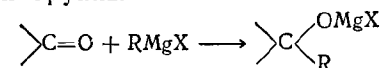
1. Mathieu J., Allais A., Cahiers de Synthèse Organique, Vol. 2, Libraires de l'Académie de Médecine, Paris, France, 1957.
2. Stork G. et al., J. Am. Chem. Soc., 85, 207 (1963).
3. Conia J.-M., Bull. Soc. Chim. France, 1956, 1040.
4. Boatman S. et al., J. Org. Chem., 30, 3321 (1965).
5. Pratt E. F., Evans A. P., J. Am. Chem. Soc., 78, 4950 (1956).
6. Tauler E. C. et al., J. Am. Chem. Soc., 90, 2421 (1968).
7. Blomfield J. J., J. Org. Chem., 26, 4112 (1961).
8. Wendler N. L. et al., J. Org. Chem., 33, 3126 (1968).
9. Hauser C. R., Harris T. M., J. Am. Chem. Soc., 80, 6360 (1958); Harris T. M., Harris C. M., J. Org. Chem., 31, 1032 (1966).
10. Hauser C. R. et al., J. Org. Chem., 30, 4263 (1965).
11. Hampton K. G. et al., J. Org. Chem., 29, 3511 (1964).
12. Busch H. A., Org. Reactions, 5, 79 (1949).
13. Holland D. O., Naylor J. H. C., J. Chem. Soc., 1953, 280.
14. Б. Ч. Ф. Ф., Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 399.
15. Schultz E. M., Bicking F. B., J. Am. Chem. Soc., 75, 1128 (1953).
16. Stork G., McMurry J. E., J. Am. Chem. Soc., 89, 5464 (1967).
17. Spencer T. A. et al., J. Am. Chem. Soc., 89, 5727 (1967).
18. Brown H. C. et al., J. Am. Chem. Soc., 90, 6218 (1968).
19. Hooz J., Linke S., J. Am. Chem. Soc., 90, 5936 (1968).
20. Sosnovsky G., Free Radical Reactions in Preparative Organic Chemistry, The Macmillan Co., New York, 1964, p. 133.
21. Grab C. A., Jundt W., Helv. Chim. Acta, 31, 1691 (1948).
22. Wash G. et al., J. Am. Chem. Soc., 63, 2975 (1941).
23. Уайлдс А., Новак Р., Мак-Каллоу К., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 26.
24. Bruson H. A., Riener T. W., J. Am. Chem. Soc., 64, 2850 (1942).
25. Johnson A. W. et al., Org. Syn., 42, 75 (1962).
26. Soffer M. D. et al., J. Am. Chem. Soc., 72, 3704 (1950).
27. Bailey W. J., Madoff M., J. Am. Chem. Soc., 76, 2707 (1954).
28. Чарльз Р. Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1961, сб. 11, стр. 52.
29. Dreux J., Colonge J., Bull. Soc. Chim. France, 1955, 1312.
30. Stetter H., Coenen M., Chem. Ber., 87, 869 (1954).
31. Singerman G. M., Levine R., J. Org. Chem., 30, 4379 (1965).
32. Szuszkowicz J., Advan. Org. Chem., 4, 1 (1963); Blaha K., Cervinka O., Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 6, Academic Press, New York, 1966, p. 147.
33. Хюниг С., Лоске Э., Брэнингер У., Синтезы органических препаратов, изд. «Мир», 1961, сб. 12, стр. 96.
34. Heyl F. E., Herr M. E., J. Am. Chem. Soc., 75, 1918 (1953).
35. White W. A., Weingarten H., J. Org. Chem., 32, 213 (1967).
36. Cook A. G., Schulz C. R., J. Org. Chem., 32, 473 (1967).
37. Stork G. et al., J. Am. Chem. Soc., 76, 2029 (1954).
38. Fleming I., Karger M. H., J. Chem. Soc. (C), 1967, 226.
39. Birkofer L. et al., Chem. Ber., 95, 1495 (1962).
40. Wolinsky J., Chan D., Chem. Commun., 1966, 567.
41. Бергман Э. Д., Гинзбург Д., Панно Р., Органические реакции, ИЛ, М., 1963, сб. 10, стр. 181.
42. Goldsmith D. J., Hartman J. A., J. Org. Chem., 29, 3520, 3524 (1964).
43. Buchanan G. L., McLoy G. W., Chem. Commun., 1965, 504.

44. Buchanan G. L., Curran A. C. W. et al., Tetrahedron, 24, 4565 (1968).
45. Ross N. C., Levine R., J. Org. Chem., 29, 2341 (1964).
46. Ross N. C., Levine R., J. Org. Chem., 29, 2346 (1964).
47. Maroni-Barnaud Y. et al., Tetrahedron Letters, 1966, 2243.
48. Leonard N. J., Musliner W. J., J. Org. Chem., 31, 639 (1966).
49. Kimel W., Cope A. C., J. Am. Chem. Soc., 65, 1992 (1943).
50. Lorette N. B., J. Org. Chem., 26, 4855 (1961).
51. Mortenson C. W., Spielman M. A., J. Am. Chem. Soc., 62, 1609 (1940).
52. Berlin K. D. et al., J. Org. Chem., 30, 226 (1965).
53. Lulen D. B., Jr., J. Org. Chem., 3, 588 (1939).
54. Hauser C. R., Morris G. F., J. Org. Chem., 26, 4740 (1961).
55. Ziegler K., Ohlinger H., Ann. Chem., 495, 84 (1932).
56. Welvar L., Bull. Soc. Chim. France, 1961, 1653.
57. Morris G. F., Hauser C. R., J. Org. Chem., 26, 4741 (1961).
58. Walla J. S. et al., Tetrahedron Letters, 1965, 195.
59. Wanzlick H.-W., Schikora E., Chem. Ber., 94, 2389 (1961).
60. Lemal D. M. et al., J. Am. Chem. Soc., 86, 2518 (1964).
61. Liao T.-K., McEwen W. E., J. Org. Chem., 26, 5257 (1961).
62. Cohen S. et al., J. Org. Chem., 28, 1379 (1963).
63. Waring A. J., Advances in Alicyclic Chemistry, Vol. 1, Academic Press, New York, 1966, p. 129.
64. Turro N. J., Hammond W. B., J. Am. Chem. Soc., 88, 3673 (1966).

3. РЕАКЦИИ С МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

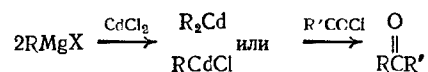
Реактивы Гриньяра реагируют со многими производными карбоновых кислот, образуя кетоны. К этим производным относятся эфиры, лактоны, хлорангидриды, нитрилы, ангидриды, амиды, а иногда и сами карбоновые кислоты. Наиболее полно эти реакции рассмотрены Карашем и Рейнмусом [1]. Для этой цели можно также применять реакции с литийалкилами или литийарилами, которые в некоторых случаях обладают преимуществами, как указано в гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. В.1. Особый интерес представляет применение метиллития для получения метилкетонов непосредственно из карбоновых кислот [2]. Аلكильные или арильные производные других металлов используются редко, но, как показано в разд. 3.2, соединения кадмия имеют особенно большое значение для получения кетонов из хлорангидридов кислот.

Механизм этих реакций присоединения достоверно не установлен. Изображение реагента как $\text{RMgX} \cdot \text{I} \cdot \text{RMgX} \cdot 2(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ в эфире является чрезвычайно упрощенным, да и образующиеся в ходе реакции промежуточные соединения трудно идентифицировать, а разнообразие образующихся продуктов не допускает простого объяснения [3]. Принято считать, что происходит координация между атомом магния и атомом кислорода карбонильной группы, после чего происходит нуклеофильная атака группы R на атом углерода карбонильной группы



[10, 11] эту реакцию стали учитывать и отводить ей важную роль при получении метилкетонов, а возможно, и других кетонов. Предложенные усовершенствования заключаются в применении низкой температуры (от -60 до -70 °C) и в добавлении примерно 2 экв безводного хлорного железа и растворителя, состоящего из смеси толуола с эфиром, чтобы избежать образования трудно перерабатываемого вещества, которое иногда образуется при низких температурах с одним эфиром. Для хлорангидридов ω -карбэтоксикислот $C_2H_5OOC(CH_2)_nCOCl$ более высокие выходы кетонов получаются, если действовать реактивами Гриньяра в присутствии катализатора хлорида железа(III) или алкилкадмиевыми соединениями [9].

Другой метод получения кетонов состоит в присоединении алкилкадмиевого соединения к хлорангидриду кислоты



Алкилкадмиевые соединения обладают тем преимуществом, что они присоединяются к кетонам с трудом и поэтому большого количества примесей третичного спирта не образуется. Применение этих соединений, однако, ограничивается соединениями с первичными алкильными группами; вторичные алкилкадмиевые соединения нестабильны [12]. Чистые алкилкадмиевые соединения реагируют с хлорангидридами кислот лишь в присутствии бромистого магния или, что предпочтительнее, бромистого лития. Эта реакция обещает расширить область реакций присоединения диалкилкадмиевых соединений (пример 6.6).

Некоторое применение находят циклоорганические соединения, но, как правило, они хуже, чем соответствующие кадмиевые аналоги. Проводить реакции с соединениями цинка более трудно; нежелательно применение эфира в качестве растворителя, поскольку происходит расщепление эфира и образование сложного эфира, а более высокая реакционная способность соединений цинка иногда ведет к реакции с карбонильной группой кетона.

а) **Получение гексана-2** [72% при присоединении 2 молей бутилмагнийхлорида к раствору 6 молей хлористого ацетила и 3 г хлорида железа(III) в эфире при -70 °C в атмосфере азота; реакция завершается в течение 5 мин; в отсутствие хлорида железа(III) выход составляет только около 30%] [10]. Методика с применением избытка уксусного ангидрида, приводящая к получению более высокого выхода, описана в работе [13].

б) **Другие примеры.** 1) γ -Кетокaproновая кислота (53% из хлорангидрида янтарной кислоты и этилмагнийбромидом при 0 °C) [14].

2) *o*-Ацетилбензойная кислота (62% из диметилкадмия и *o*-фталевого ангидрида) [15].

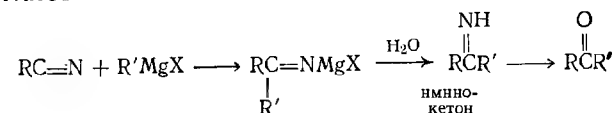
3) *Пропиофенон* (84% из диэтилкадмия в бензоле и хлористого бензоила) [16].

4) **Гексаметилацетон** (72% из *трет*-бутилмагнийхлорида и хлорангидрида триметилуксусной кислоты в присутствии хлористой меди) [17]; см. также разд. 3.1, пример в.3.

5) **Этиловый эфир 9-кето-10-метилоктадекановой кислоты** (93% из 2-децилмагнийбромидом, безводного хлористого цинка и хлорангидрида ω -карбэтоксиктановой кислоты) [18].

6) **Декандион-5,6** (37% из оксалилхлорида и дибутилкадмия в тетрагидрофуране при -20 °C при добавлении к этой смеси бромистого лития для активации дибутилкадмия; диалкилкадмиевые соединения не атакуют хлорангидридов кислот, однако магниевые и особенно литиевые соли активируют их) [19].

3. ИЗ НИТРИЛОВ



Метод синтеза из нитрилов — наилучший общий метод получения кетонов. В качестве промежуточного продукта обязательно образуется иминокетон; реакцию между нитрилом и реактивом Гриньяра лучше всего проводить при температуре от 35 до 100 °C. С бензонитрилами получаются очень хорошие выходы, с более высокомолекулярными алифатическими нитрилами — хорошие, а с ацетонитрилом — посредственные выходы при условии замены в последнем случае эфира на бензол, как показано в табл. 2 [20].

Таблица 2

Влияние природы растворителя на реакцию между реактивом Гриньяра и ацетонитрилом

Образующееся соединение ^а	Выход, %	
	в бензоле	в эфире
Ацетофенон	68	42
3,5-Дибромацетофенон	52	21
Гептанон-2	44	14
Метилбензилкетон	34	16
Деканон-2	49	

^а Побочная реакция дает полимер типа триазина.

Образующийся в качестве промежуточного продукта иминокетон, который обычно в процессе обработки самопроизвольно гидролизует, превращаясь в кетон, можно выделить с хорошим выходом,

разлагая комплекс реактива Гриньяра с нитрилом метиловым спиртом. Образующийся метоксимагнийбромид легко отфильтровать [21].

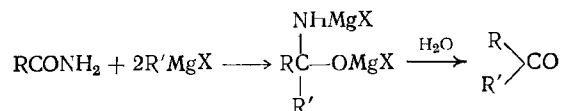
а) **Получение ω -метоксиацетофенона** (71—78% из метоксиацетонитрила при взаимодействии этого соединения с фенилмагниибромидом) [22].

б) **Другие примеры.** 1) 9-Ацетилфенантрин (52—59% из 9-цианфенантрена и метилмагниийодида) [23].

2) *о*-Ацетованилон (2-окси-3-метоксиацетофенон) (75% из нитрила *о*-вератровой кислоты и 2 экв метилмагниийодида) [24].

3) 5-Бензоилвалериановая кислота (85% из α -цианциклопентанона, добавляемого к более чем 2 экв фенилмагниибромид; это присоединение не к нитрильной группе, а, скорее, к карбонильной) [25].

4. ИЗ АМИДОВ И ИМИДАЗОЛИДОВ



Из всех методов синтеза с применением реактива Гриньяра этот метод наименее привлекателен. Однако он применяется для получения *трет*-бутил-*н*-алкилкетонов из амидов, причем выходы колеблются от 42 до 78% [26], и дезоксибензойнов из бензилмагниибромидов и амидов с выходами 42—85% [27]. Аналогичным образом из амида миндальной кислоты или *п*-метоксифенилацетамида были получены оксикетоны [28]. Этот метод синтеза, по-видимому, представляет наибольший интерес в том случае, если используют алкиллитиевые соединения и амиды (примеры б и в.1) или реактивы Гриньяра и имидазолиды (пример а).

а) **Получение бензофенона.** К 8,2 г (48 ммоль) *N*-бензоилимидазола в 300 мл ТГФ при -50°C добавляют в течение 3 ч при перемешивании раствор фенилмагниибромид (53 ммоль) (из 1,27 г магния и 8,23 г бромбензола в 300 мл ТГФ). Еще через 4 ч смесь обрабатывают 200 мл 2 н. HCl , а затем удаляют основную часть ТГФ перегонкой в вакууме. В результате экстракции эфиром и промывания эфирного слоя Na_2CO_3 до нейтральной реакции, а затем водой с последующим ее упариванием получают кетон; после двух перекристаллизаций из этилового спирта выделено 6,3 г (72%) продукта [29].

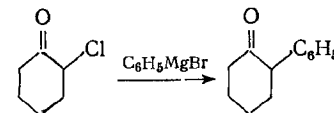
б) **Получение этилциклогексилкетона.** 1,6 г атома литиевой ленты в 800 мл безводного эфира при -10°C в атмосфере азота обрабатывают 0,83 моля бромистого этила в 200 мл безводного эфира в течение 2 ч. После перемешивания еще в течение 1 ч при -10°C температуру понижают до -20°C и медленно добавляют в течение 1,5 ч раствор 0,8 моля *N,N*-диметилциклогексанкарбоксамида в 200 мл эфира. Перемешивание в атмосфере азота продолжают в течение 3 ч до тех пор, пока температура не поднимется до 25°C , а затем охлаждают раствор до -10°C , после чего к нему медленно добав-

ляют 500 мл холодного насыщенного раствора хлористого аммония. После перемешивания в течение 30 мин отделяют эфирный слой, промывают 1 н. раствором соляной кислоты и водой, а затем высушивают. При перегонке получают этилциклогексилкетон с выходом 70%, т. кип. $73-77^\circ\text{C}/8\text{ мм}$ [30].

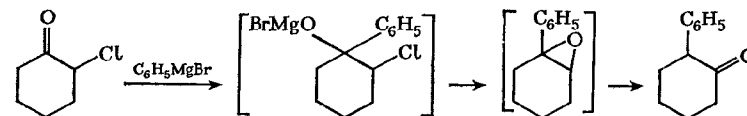
в) **Другие примеры.** 1) 2-Фенил-5-(ω -фенацил)пирроколилин (66% из 2-фенил-5-пирроколилметиллития и *N,N*-диметилбензамида) [31].

2) 3,4-Диметоксидезоксибензойн (71% из бензилмагниихлорида и амида вератровой кислоты) [32].

5. ИЗ ГАЛОГЕНКЕТОНОВ

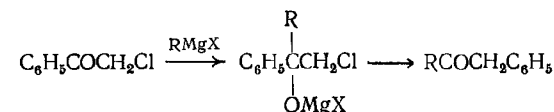


Этот метод синтеза представляет теоретический интерес, поскольку арильная группа, по крайней мере частично, вытесняет атом галогена, расположенный у кольца [33]. Схема образования такого соединения, по-видимому, следующая:



Однако более вероятно, что происходит миграция не гидрида, а фенила. К сожалению, если в кольце имеются другие заместители, образуются смеси, что снижает ценность этого метода как способа синтеза [33]. Однако при реакциях соединений с незамещенными кольцами могут быть получены кетоны, являющиеся промежуточными соединениями при синтезе полициклических соединений [34].

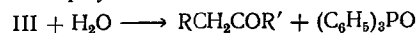
Фенацилгалогениды при взаимодействии с реактивом Гриньяра образуют аддукты, претерпевающие аналогичную перегруппировку [35]



Как и следовало ожидать на основании результатов, полученных для аналогичных систем, преимущественно происходит миграция фенильной, а не этильной группы.

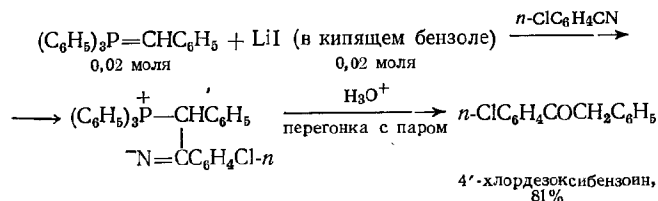
При реакциях циклических хлоркетонов в основном наблюдается обратное присоединение и можно выделить образующийся в качестве промежуточного соединения хлоргидрин, обладающий *цис*-конфигурацией [34]. Выходы кетонов при реакциях обоих типов составляют обычно 50—70%.

При гидролизе или восстановлении соединения III цинком в уксусной кислоте или на ртутном катоде образуется кетон

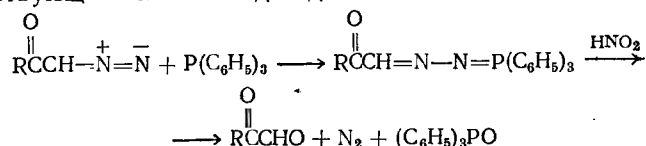


Выходы кетонов ряда β -кетоалкилиденфосфоранов, содержащих алкильные, арильные и циклоалкильные группы, колеблются от 74 до 95% [44].

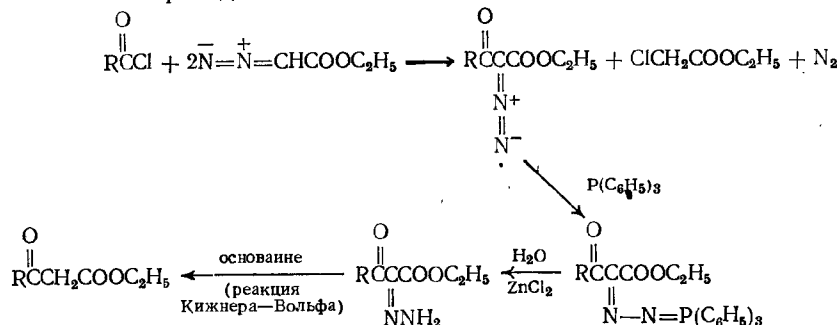
Илиды реагируют с ароматическими нитрилами с образованием кетонов. Для получения хороших выходов в качестве катализаторов применяют иодистый литий [46]



Реакция Виттига пригодна также для получения α -кетоальдегидов и β -кетозэфиров. Так, например, диазокетоны реагируют с трифенилфосфином в эфире, образуя α -кетотрифенилфосфазин, который при реакции с азотистой кислотой в свою очередь образует соответствующий α -кетоальдегид [47]



Выходы сырых α -кетоальдегидов в расчете на фосфоранзин составляют 62—90%. Получение β -кетозэфиров из хлорангидридов кислот описывается приведенной схемой [48]



Обработка образующегося сначала α -диазо- β -кетозэфира трифенилфосфином приводит к образованию соответствующего фосфазина с

хорошим выходом. Фосфазин при гидролизе превращается в гидразон, под действием основания легко превращающийся в β -кетозэфир. Выходы β -кетозэфиров в расчете на фосфазин составляют от 64 до 77%.

а) Получение этилпентилкетона. (α -Гексаноилэтилиден)трифенилфосфин, образующийся из 0,022 моля соответствующего алкилиденфосфорана в 50—80 мл 80%-ного метилового спирта, обрабатывают 1—2 мл 2 н. раствора едкого натра и кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч; добавляют 3 мл ледяной уксусной кислоты и при перегонке с паром выделяют указанный кетон (95%) [44].

1. Kharasch M. S., Reinmuth O., Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1954.
2. Gilman H., Van Ess P., J. Am. Chem. Soc., **55**, 1258 (1933); Tegner C., Acta Chem. Scand., **6**, 782 (1952); Ahrens J. F., Van Dorp D. A., Rec. Trav. Chim., **65**, 338 (1946); **66**, 759 (1947); DePuy C. H. et al., J. Org. Chem., **29**, 2813 (1964).
3. Пространственные эффекты в органической химии, под ред. Ньюмена, ИЛ, М., 1960, стр. 401.
4. Letsinger R. L., Lansbury P. T., J. Am. Chem. Soc., **81**, 935 (1959).
5. McBee E. T. et al., J. Am. Chem. Soc., **77**, 6387 (1955).
6. Freeman J. P., J. Am. Chem. Soc., **80**, 1926 (1958).
7. Freyfass M. P., J. Org. Chem., **28**, 3269 (1963).
8. Dubois J.-E. et al., Bull. Soc. Chim. France, **1967**, 1150.
9. Шурли Д. А., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 44.
10. Percival W. C. et al., J. Am. Chem. Soc., **75**, 3731 (1953).
11. Cason J., Kraus K. W., J. Org. Chem., **26**, 1768 (1961).
12. Cason J., Fessenden R., J. Org. Chem., **25**, 477 (1960).
13. Newman M. S., Booth W. T., Jr., J. Am. Chem. Soc., **67**, 154 (1945).
14. Cason J., Reist E. J., J. Org. Chem., **23**, 1668 (1958).
15. DeBenneville P. L., J. Org. Chem., **6**, 462 (1941).
16. Cason J., J. Am. Chem. Soc., **68**, 2078 (1946).
17. Cook N. E., Percival W. C., J. Am. Chem. Soc., **71**, 4141 (1949).
18. Schmidt G. A., Shirley D. A., J. Am. Chem. Soc., **71**, 3804 (1949).
19. Kollonitsch J., J. Chem. Soc. (A), **1966**, 456.
20. Pearson D. E., Gordon M., unpublished work.
21. Pickard P. L., Tolbert T. L., J. Org. Chem., **26**, 4886 (1961).
22. Моффетт Р., Шрайнер Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 321.
23. Каллен Дж., Дорнфельд К., Кольман Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 75.
24. Amstutz E. D., J. Am. Chem. Soc., **71**, 3836 (1949).
25. Lamant M., Morner R., Bull. Soc. Chim. France, **1965**, 3041.
26. Whitmore F. C. et al., J. Am. Chem. Soc., **61**, 683 (1939).
27. Jenkins S. S., J. Am. Chem. Soc., **55**, 703, 2896 (1933); Sanford S. S., Richardson E. M., ibid., **55**, 1618 (1933).
28. Sanford S. S., J. Am. Chem. Soc., **56**, 682 (1934).
29. Staab H. A. et al., Ann. Chem., **655**, 90 (1962); Angew. Chem., Intern. Ed. Engl., **1**, 351 (1962).
30. Izzo P. T., Safir S. R., J. Org. Chem., **24**, 701 (1959).
31. Windgassen R. J., Jr., et al., J. Am. Chem. Soc., **81**, 1459 (1959).
32. Farooq M. D. et al., Chem. Ber., **92**, 2555 (1959).
33. Newman M. S., Booth W. T., Jr., J. Org. Chem., **12**, 737 (1947).
34. Hussey A. S., Herr R. R., J. Org. Chem., **24**, 843 (1959).
35. Huang R. L., J. Chem. Soc., **1957**, 4089.

36. Newman M. S., Farbman M. D., J. Am. Chem. Soc., **66**, 1550 (1944).
37. Arnold R. T. et al., J. Am. Chem. Soc., **72**, 3153 (1950).
38. [1], p. 196.
39. House H. O. et al., J. Org. Chem., **31**, 3128 (1966).
40. Birch A. J., Robinson R., J. Chem. Soc., **1943**, 501.
41. House H. O. et al., J. Org. Chem., **31**, 2667 (1966).
42. Trippett S., Quart. Rev. (London), **17**, 406 (1963).
- 42a. Маеркер А., Органические реакции, изд-во «Мир», М., 1967, сб. 14, стр. 287.
43. Trippett S., J. Chem. Soc., **1961**, 1266.
44. Bestmann H. J., Arnason B., Chem. Ber., **95**, 1513 (1962).
45. Bestmann H. J. et al., Angew. Chem., **74**, 243 (1962); Staab H. A., Sommer N., *ibid.*, **74**, 294 (1962).
46. Barnhardt R. G., Jr., McEwen W. E., J. Am. Chem. Soc., **89**, 7009 (1967).
47. Bestmann H. J. et al., Chem. Ber., **92**, 1345 (1959); **96**, 2259 (1963).
48. Bestmann H. J., Kolm H., Chem. Ber., **96**, 1948 (1963).

ХИНОНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

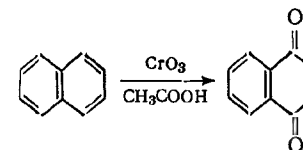
Хиноны являются важными представителями органических соединений, хотя методов синтеза хинонов известно немного. Хиноновое кольцо содержится в некоторых органических красителях и во многих природных соединениях, таких, как пигменты, витамины и ферменты [1—3].

А. ОКИСЛЕНИЕ

Окисление — главный метод получения хинонов. При окислении можно исходить из соответствующего углеводорода, фенола или анилина, *о*- либо *п*-диокси-, диамино- или оксиаминоароматических производных. Естественно, условия окисления будут тем мягче, а выходы тем больше, чем ближе исходное вещество к хинону по степени окисления, т. е. легкость получения бензохинона из различных источников уменьшается в ряду гидрохинон > фенол >> бензол. С другой стороны, многие диокси- или диаминоароматические производные нестабильны и претерпевают окислительную полимеризацию. Нестабильные соединения следует предохранять от действия воздуха и использовать их по возможности быстрее.

В данном разделе обсуждаются методы получения хинонов из соединений различной степени окисления, как указано выше, а также некоторые специальные реакции окислительного сочетания фенолов.

1. ИЗ УГЛЕВОДОДОВ



Этот метод синтеза обычно предпочитают из-за доступности исходных веществ, хотя выходы хинонов часто составляют менее

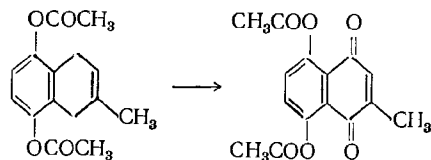
50%. Можно применять различные окислители, такие, как хромовый ангидрид в уксусной кислоте [4], бихромат натрия в уксусной кислоте [5, 6], хромовый ангидрид в серной кислоте [7], бихромат натрия в смеси четыреххлористого углерода и водного раствора серной кислоты [8], перекись водорода и уксусную кислоту [9], хлорат натрия в смеси уксусной и серной кислот со следами пятиокиси ванадия [10] и иодную кислоту в диметилформамиде [11].

Обычно этот метод дает плохие выходы, поэтому хиноны, вероятно, следует получать из углеводов только в тех случаях, когда они сравнительно стабильны, а углеводороды легко окисляются. В качестве примера можно привести окисление антрацена до антрахинона (пример а). Иногда более высокие выходы дает применение иодной кислоты (пример б.3), однако она не вступает в реакцию с ди- или терфенилом, периленом, короненом, трифениленом, хризеном или пиценом, а с пиреном дает дипиренил.

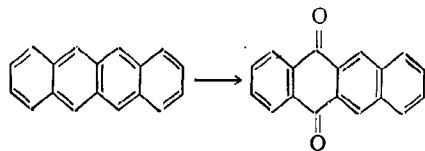
а) Получение антрахинона. Смесь 90 г тонко измельченного антрацена, 0,5 г пятиокиси ванадия, 76 г хлората натрия в 1 л уксусной кислоты и 200 мл 2%-ной серной кислоты нагревают до начала энергичной реакции. После прекращения выделения тепла смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают и фильтруют; выход антрахинона составляет 88—91% [10]; см. также [12].

б) Другие примеры. 1) 9,10-Фенантрахинон (44—48% из фенантрена и хромового ангидрида в серной кислоте) [7].

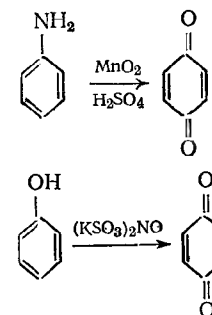
2) 2-Метил-5,8-диацетил-1,4-нафтохинон (75% из 2-метил-1,4-диокси-5,8-диацетилнафталина и хромового ангидрида в уксусной кислоте) [13].



3) Нафтаценхинон (80—85% из 0,005 моля нафтацена и 0,02 моля иодной кислоты в 100 мл ДМФ при взаимодействии при 120 °С в течение 5 мин, затем при 70 °С в течение 30 мин с последующим разбавлением водой) [10].

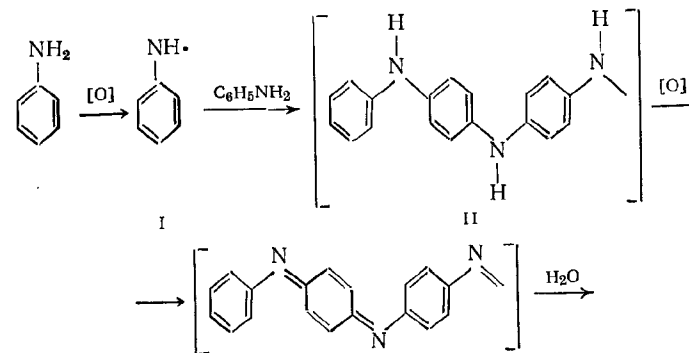


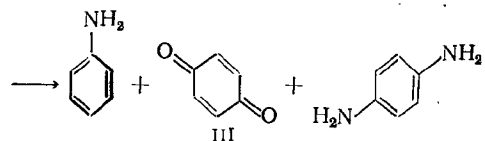
2. ИЗ АРИЛАМИНОВ ИЛИ ФЕНОЛОВ



Как ариламины, так и фенолы можно окислить до хинонов. В промышленном процессе получения *p*-бензохинона в качестве окислителя используется двуокись марганца и серная кислота [14]. В другом, более старом промышленном процессе, для окисления анилина или фенола до хинона применяется бихромат натрия и серная кислота. В лаборатории в качестве окислителя как аминов, так и фенолов широко используется нитрозодисульфат калия $\text{ON}(\text{SO}_3\text{K})_2$ (соль Фреми) дающий, стабильный радикал нитрозилдисульфат. Для ряда фенолов [15] этот окислитель дает выходы от 50 до 99%, в то время как для аминов [16] выходы обычно составляют 49—96%. Для очень реакционноспособных хинонов, таких, как *o*-бензохинон и стильбенхинон, предпочтительно использование в качестве окислителя окиси серебра [17]. Кроме того, в лабораторной практике в качестве окислителей применяют перекись водорода и уксусную кислоту [18] и феррицианид калия [19].

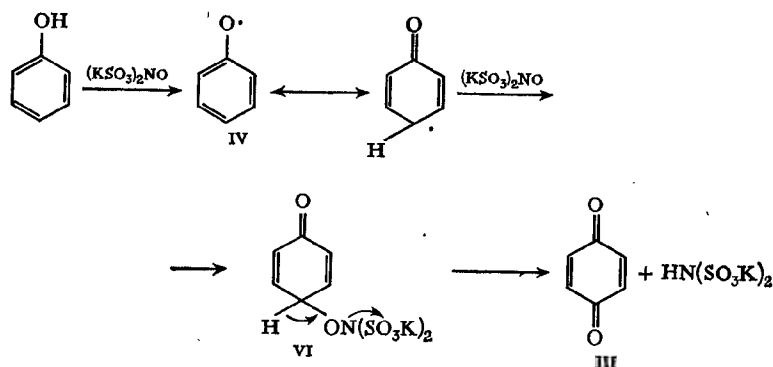
Считается, что окисление анилина двуокисью марганца в серной кислоте протекает по свободнорадикальному механизму [20]. Свободный радикал (I) присоединяется к анилину, давая сложный амин (II), который при окислении и гидролизе дает хинон (III),





а также анилин и *p*-фенилендиамин, способные к дальнейшему окислению.

Свободнорадикальный механизм предложен также для окисления фенола нитрозодисульфатом калия [15]. Свободный радикал, представляющий собой гибрид многих канонических форм, в том числе IV и V, присоединяется к нитрозодисульфату калия, образуя соединение VI, стабилизирующееся после выделения $\text{HN}(\text{SO}_3\text{K})_2$.

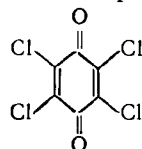


Окисление фенолов благодаря свободнорадикальному характеру реакции может протекать необычными путями, в том числе возможны и реакции сочетания, которые обсуждаются в разд. А.3.

а) **Получение 2-метил-6-метокси-1,4-бензохинона.** 1,37 г 2-метил-6-метоксанилина в 30 мл ацетона окисляют, добавляя раствор 6 г нитрозодисульфата калия в 100 мл 1/6 М раствора дигидрофосфата натрия и 150 мл воды. Спустя 1 ч выделяют 250 мг желтых кристаллов с т. пл. 148—149 °С. При экстракции хлороформом получают еще 1,21 г с т. пл. 136—137 °С (с разл.). Общий выход 96%. После трехкратной перекристаллизации из бензина (80—110 °С) т. пл. 152 °С [16].

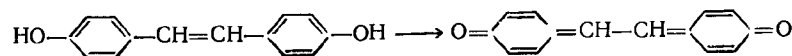
б) **Другие примеры.** 1) *o*-Толухинон (82% из *o*-крезола, нитрозодисульфата калия и ацетата натрия в смеси $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ [15].

2) *Хлоранил* (60% из 0,5 моля фенола в 1 л концентрирован-

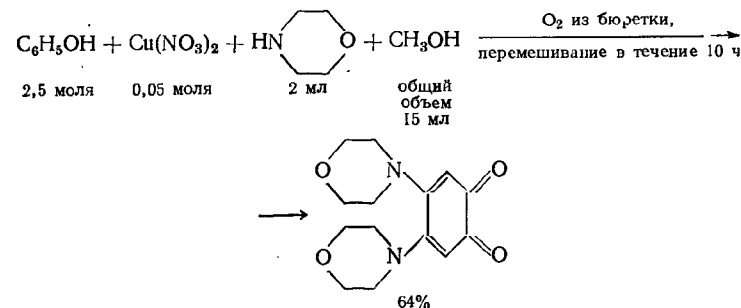


ной соляной кислоты, насыщенной хлором; раствор обрабатывают при перемешивании и 80—85 °С 250 мл азотной кислоты, добавляемой по каплям в течение 3 ч, и выдерживают еще 20 ч при 80—85 °С; при этом выпадают кристаллы [21].

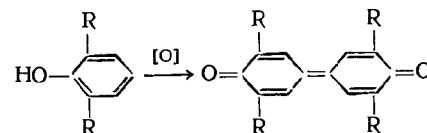
3) *Стильбенхинон* (40—45% при кипячении с обратным холодильником 4,4'-диоксистильбена в ацетоне с окисью серебра в течение 1 ч) [17].



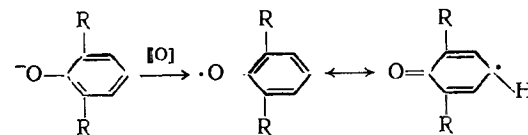
4) *4,5-Диморфолин-1,2-бензохинон* [22].



3. ИЗ ФЕНОЛОВ (ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ)

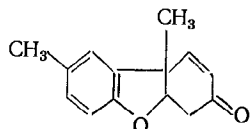


Опубликован обзор по окислительному сочетанию [23]. Большинство реакций окисления ограничивается фенолами с *орто*-заместителями. Они протекают в щелочных растворах с мягкими окислителями и, по-видимому, приводят к образованию сравнительно стабильного свободного радикала



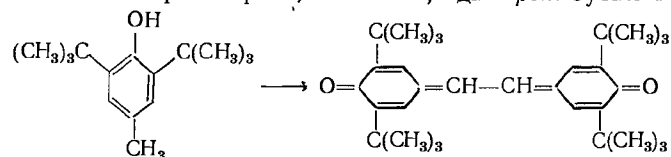
Этот свободный радикал либо реагирует с другим радикалом, либо атакует анион исходного фенола. Свободнорадикальное окисление фенолов иногда протекает с осложнениями. Например, часто при окислении *p*-крезола одним из продуктов, получающихся в резуль-

тате сочетания с последующей циклизацией, является кетон Пуммера [23]



а) Получение 3,3',5,5'-тетраметоксиdifенохинона. 2,6-Диметоксифенол растворяют в водно-спиртовом растворе едкого натра и обрабатывают водным раствором феррицианида калия $K_3Fe(CN)_6$. Пурпурные кристаллы фильтруют и промывают; выход хинона 96%. Выход дифенохинона из 2,6-диметилфенола только 50% [24].

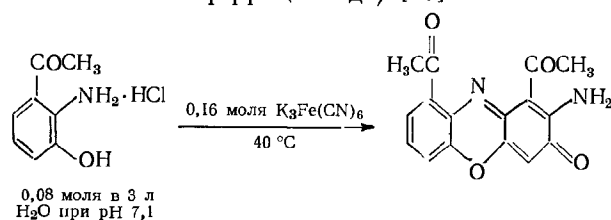
б) Другие примеры. 1) 3,3',5,5'-Тетра-трет-бутилстильбен-4,4'-хинон [40% из раствора 0,09 моля 2,6-ди-трет-бутил-4-крезола



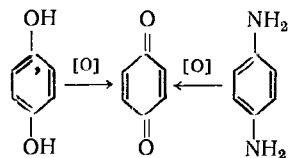
и 32 г едкого кали в 300 мл воды под действием 0,55 моля $K_3Fe(CN)_6$ после стояния в течение 24 ч [23, 25].

2) 3,3',5,5'-Тетра-трет-бутилдифенохинон (92% из 10 ммоль 2,6-ди-трет-бутил-4-бромфенола при перемешивании с 20 г активной MnO_2 в 175 мл бензола в течение 35 мин) [26].

3) 4,5-Диацетил-3-аминофеноксазон (80% из аминфенола и теоретического количества феррицианида) [27]

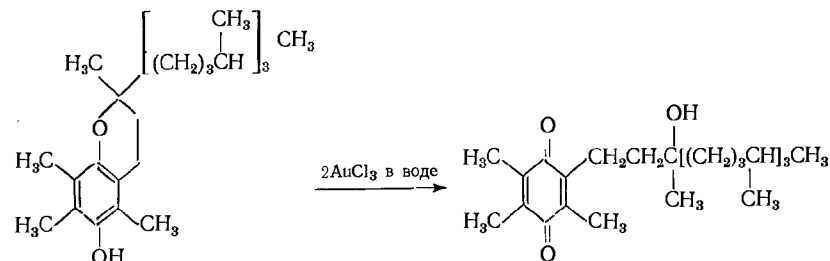


4. ИЗ О- ИЛИ П-ЗАМЕЩЕННЫХ ДИОКСИБЕНЗОЛОВ, ДИАМИНОБЕНЗОЛОВ И АНАЛОГИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ



Для превращения о- или п-замещенных диоксибензолов или диаминобензолов в хиноны применяют различные окислители [28]. п-Диоксисоединения окисляют хлоридом железа(III) [29, 30], гипо-

бромитом натрия в водно-спиртовом растворе серной кислоты [31], броматом натрия в уксусной кислоте [32], двуокисью свинца в водно-спиртовом растворе хлористого водорода [33], азотной кислотой в эфире [34], тетраацетатом свинца в ледяной уксусной кислоте [35], перекисью водорода в водном растворе соляной кислоты [36], двуокисью свинца [37], окисью серебра и сульфатами азота [40], сульфатом железа(III) и соляной кислотой [41], нитритом натрия в водном растворе уксусной кислоты [42], хлоратом натрия, водным раствором серной кислоты и следами пятиокиси ванадия [9] и бихроматом натрия и серной кислотой [43]. Специфическим окислителем для превращения α -токоферола в α -токоферилхинон служит водный раствор хлорида золота(III) [44]



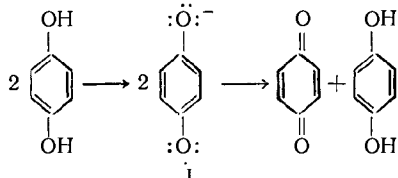
Из всех приведенных окислителей, применяемых для окисления гидрохинонов, наилучшим с точки зрения выделения продукта является, по-видимому, четырехокись азота N_2O_4 (пример 6.3). Для окисления о-диоксисоединений [45] используют иодат натрия в водно-спиртовом растворе и окись серебра и сульфат натрия в абсолютном эфире [47]. о-Метоксифенолы окисляют периодатом натрия [48].

п-Аминофенолы или их N-ацетилпроизводные, также служащие исходными веществами для синтеза п-хинонов, окисляли бихроматом натрия или калия в серной кислоте [49—51], смесью 70%-ной азотной кислоты и ледяной уксусной кислоты [52], азотной кислотой [53], сульфатом железа(III) [54] и бихроматом натрия в уксусной кислоте [55]. о-Аминофенолы превращали в хиноны действием азотной кислоты [56, 57], хлорида железа(III) в водном растворе соляной кислоты [58] и нитритом натрия и серной кислотой в растворе ацетата натрия [59]. Другие дизамещенные бензолы, такие, как п-бромфенолы [60], п-нитрозофенолы [61] и п-диаминобензолы [62], также окисляли до хинонов.

Применение столь большого набора окислителей показывает, что ни один из них не является удовлетворительным для всех случаев. Выбор окислителя определяется главным образом структурой окисляемого соединения. Трудно делать обобщения, но, по-видимому, можно утверждать следующее: такие реакционноспособные соеди-

нения, как *o*-хиноны, лучше всего получают в безводных растворителях (эфир или бензол) при использовании в качестве окислителя окиси серебра и с применением осушителя для поглощения образующейся в процессе реакции воды [63]. *n*-Аминофенолы обычно окисляют бихроматом натрия или калия или двуокисью марганца в разбавленной серной кислоте [34]. Однако для окисления аминофенолов и хинолов применяли хлорид и сульфат железа(III). Три- и тетразамещенные хиноны можно получить из соответствующего хипола окислением концентрированной азотной кислотой в эфире при низкой температуре. При соответствующих экспериментальных условиях большинство хинонов можно синтезировать с удовлетворительным выходом.

Окисление *n*-диоксибензола, по-видимому, протекает через семихипоп (I) — радикал-анион, довольно стабильный в щелочной среде, благодаря резонансному наложению многих канонических форм. При подкислении иногда образуются хинон и *n*-диоксибензол



в виде π -молекулярных комплексов [64].

Хинондиимины менее стабильны, чем соответствующие хиноны,

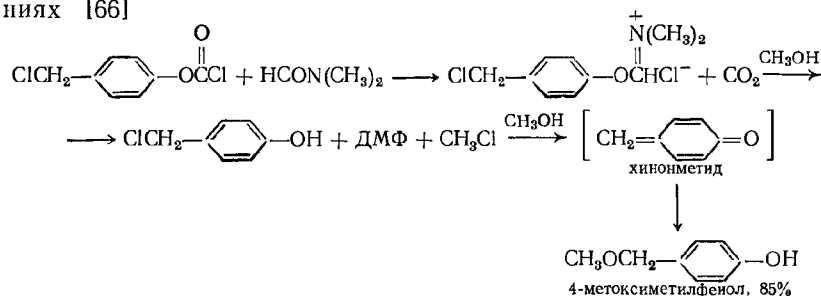


но они могут быть получены в неводных растворителях из диаминов или оксиаминов при окислении окисью серебра [65]. С другой стороны, дисульфониимиды хинонов вполне стабильны и легко полу-



чаются при окислении тетраацетатом свинца (пример 6.7).

Простые хинонметиды нестабильны, но они могут образовываться в качестве промежуточных соединений в последующих превращениях [66]



n-Хлорметилфенол может быть выделен или подвергнут дальнейшему превращению без выделения, если добавить избыток метилового спирта. Более сложные хинонметиды стабильны (пример 6.8).

а) Получение *n*-бензохинона (86—92% из гидрохинона, бихромата натрия и серной кислоты) [43]; см. также [10].

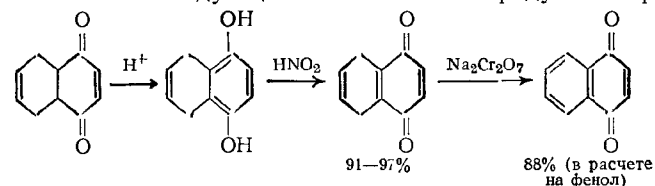
б) Другие примеры. 1) 1,2-Нафтохинон-4-сульфонат аммония (94—98% из 1-амино-2-окси-4-нафталинсульфокислоты и водного раствора азотной кислоты) [57].

2) Дурохинон (2,3,5,6-тетраметил-*n*-бензохинон) [90% из молекулярного комплекса хлорида олова(IV) и гидрохлорида 2,3,5,6-тетраметил-*n*-фенилендиамина {C₆(CH₃)₄(NH₂·HCl)₂·SnCl₄ и хлорида железа(III) в водном растворе соляной кислоты] [62].

3) 2,5-Диметилбензохинон (97% из 20 г гидрохинона в 300 мл CCl₄, которые перемешивают при 25 °С, добавляя по каплям из пипетки N₂O₄ в течение 5 мин, и затем перемешивают еще 5 мин; хинон отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси хлороформа и бензола; N₂O₄ с т. кип. 20—30 °С получают при перегонке смеси 33 мл серной кислоты, 83 мл 98%-ной азотной кислоты и 100 г мышьяковистого ангидрида; выходы хинонов обычно очень хорошие, за исключением бензохинона) [67].

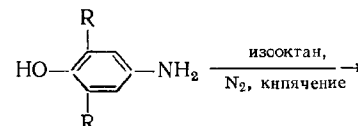
4) 1,4-Нафтохинон (78—81% из гидрохлорида 1,4-аминонафта-ла и бихромата натрия в серной кислоте) [49].

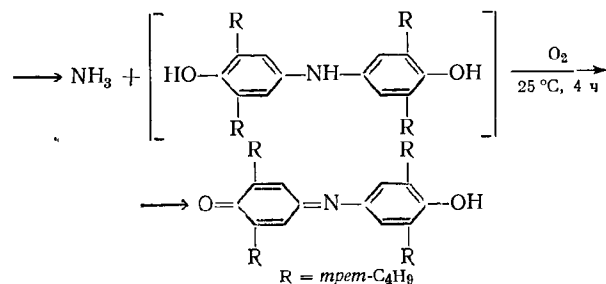
5) 1,4-Нафтохинон (общий выход около 75% из бутадиена и бензохинона с последующим окислением продукта присоеди-



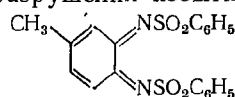
нения по реакции Дильса — Альдера); этот метод получения включен для того, чтобы показать методы перехода от более простого хинона к полициклическому хинону через продукт присоединения по реакции Дильса — Альдера; в приводимой ссылке подробно описывается чистота и раздражающее действие получающегося продукта [68].

6) 2,3',5',6-Тетра-трет-бутилидофенол (60—75% из 4-амино-2,6-ди-трет-бутилфенола, при нагревании которого образуется дифениламин, окисляющийся затем на воздухе; отщепление аммиака от *n*- или *o*-оксанилинов происходит гораздо легче, чем от анилинов) [69].



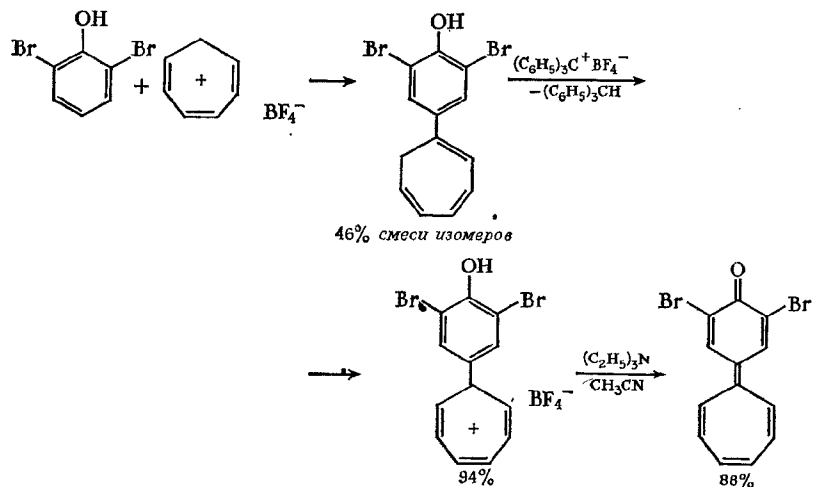


7) 4-Метил-*о*-хинондибензосульфони́мид (67% из 9 г дисульфони́мида и 10 г тетраацетата свинца в уксусной кислоте в течение 30 мин при 25 °С; для разрушения избытка окислителя добавляют

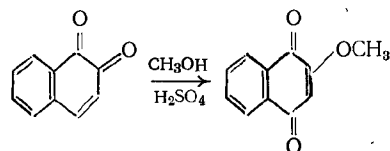


несколько капель глицерина; продукт выпадает в виде оранжево-желтых кристаллов практически в чистом состоянии) [70].

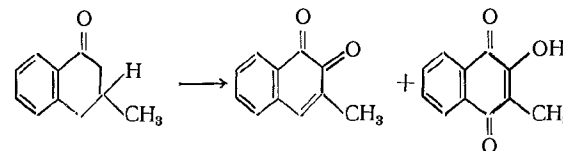
8) 2,6-Дибром-4-циклогептатриенилиди́нбензохино́н (общий выход 37%, темно-пурпурного цвета) [71]



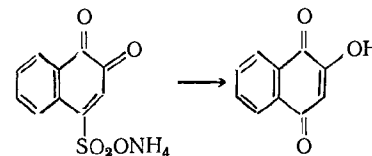
5. ИЗ *О*-ХИНОНОВ



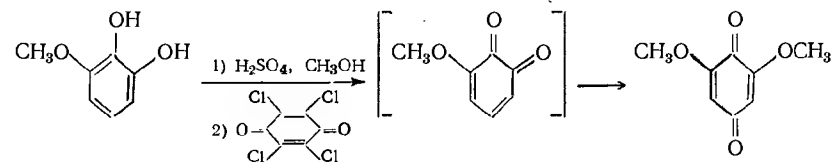
Окисление *о*-бензохинонов до окси(или метокси)-*п*-бензохинонов редко применяется в качестве метода синтеза. Однако оно достаточно распространено, чтобы привести несколько примеров. 2-Окси-3-метил-1,4-нафтохинон получается из 3-метил-1,2-нафтохинона при действии двуокиси селена [72]. Действительно, оба эти хинона получают с низким выходом из 3-метилтетралона-1 окислением двуокисью селена



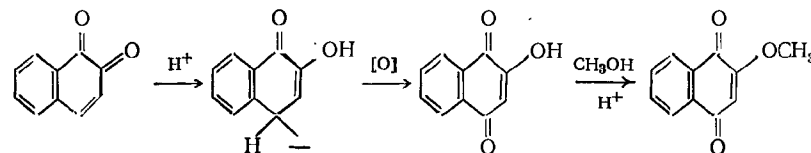
Аналогичным образом 1,2-нафтохинон-4-сульфонат аммония может быть превращен в 2-окси-1,4-нафтохинон (пример а)



Наконец, *о*-хиноны, которые могут получаться из катехинов или 1,2-диоксинафталинов и хлоранила, дают *п*-хиноны в спиртовом растворе под действием следов концентрированной серной кислоты [73]. Таким путем 3-метоксикатехин дает 71% 2,6-диметокси-*п*-хинона



о-Хинон, вероятно, образуется в качестве промежуточного продукта, поскольку 3-метокси-*о*-хинон в метиловом спирте со следами концентрированной серной кислоты дает 2,6-диметокси-*п*-хинон (выход 33%). По-видимому, этому превращению способствует большая стабильность *п*-хинонов по сравнению с *о*-хинонами. Эта реакция может быть изображена следующей схемой:



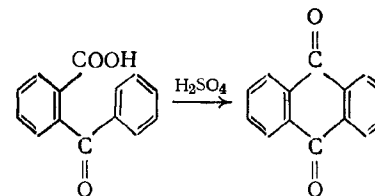
а) Получение 2-окси-1,4-нафтохинона (58—65% из 1,4-нафтохинон-4-сульфоната аммония и концентрированной серной кислоты в метиловом спирте) [74].

1. Thomson R. H., Naturally Occurring Quinones, Butterworths Scientific Publications, London, 1957.
2. Физер Л., Физер М., Органическая химия, углубленный курс, т. 2, изд-во «Химия», М., 1969, гл. 26.
3. Fieser L. F., Fieser M., Topics in Organic Chemistry, Reinhold Publishing Corp., New York, 1963, Chaps. I and 9.
4. Fieser L. F., J. Biol. Chem., **133**, 391 (1940).
5. Lambert P., Martin R. H., Bull. Soc. Chim. Belges, **61**, 124 (1952).
6. Allen C. F. H., Van Allan J. A., Org. Syn., Coll. Vol. 3, 1 (1955).
7. Уэндленд Р., Лалонд Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 73.
8. Hyman J., Peter C. F., пат. США 2402226, 18 June 1946 [С. А., **40**, 610 (1946)]; Li L., Elliott W. H., J. Am. Chem. Soc., **74**, 4089 (1952).
9. Arnold R. T., Lawson R., J. Org. Chem., **5**, 250 (1940).
10. Ундервуд Х., Уолш В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 545.
11. Fatiadi A. J., Chem. Commun., 1967, 1087.
12. Фирц-Давид Г. Э., Бланже Л., Основные процессы синтеза красителей, ИЛ, М., 1957, стр. 204.
13. Farina F. et al., Tetrahedron Letters, № 19, 9 (1959).
14. Thirtle J. R., in R. E. Kirk, D. F. Othmer, «Encyclopedia of Chemical Technology», Vol. 16, 1968, p. 907.
15. Teuber H.-J., Rau W., Chem. Ber., **86**, 1036 (1953).
16. Teuber H.-J., Hasselbach M., Chem. Ber., **92**, 674 (1959).
17. König K.-H. et al., Chem. Ber., **93**, 554 (1960).
18. Bryce-Smith D., Gilbert A., J. Chem. Soc., 1964, 873.
19. Schulte-Frohlinde D., Erhardt F., Ann. Chem., **671**, 92 (1964).
20. [2], стр. 410.
21. [12], стр. 133.
22. Brackman W., Havinga E., Rec. Trav. Chim., **74**, 937 (1955).
23. Musso H., Angew. Chem., **75**, 965 (1963).
24. Haynes C. G. et al., J. Chem. Soc., 1956, 2823.
25. Cook C. D. et al., J. Am. Chem. Soc., **77**, 1783 (1955).
26. Becker H.-D., J. Org. Chem., **29**, 3068 (1964).
27. Butenandt A. et al., Ann. Chem., **588**, 106 (1954).
28. Кэсон Д., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 4, стр. 270.
29. Shemyakin M. M., J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.), **29**, 1802 (1959).
30. Alcalay W., Helv. Chim. Acta, **30**, 578 (1947).
31. Загоревский В. А., Зыков Д. А., Ж. прикл. хим., **32**, 2815 (1959).
32. Bartlett P. D. et al., J. Am. Chem. Soc., **72**, 1003 (1950).
33. Mitchell P. W. D., Canad. J. Chem., **41**, 550 (1963).
34. Ansell M. F. et al., J. Chem. Soc., 1963, 3028.
35. Brockmann H., Müller W., Chem. Ber., **91**, 1920 (1958).
36. Seshadri T. R., Venkatasubramanian G. B., J. Chem. Soc., 1959, 1660.
37. Kuhn R., Hammer I., Chem. Ber., **83**, 413 (1950).
38. Beer R. J. S. et al., J. Chem. Soc., 1951, 2029.
39. Jacini G., Bacchetti T., Gaz. Chim. Ital., **80**, 757 (1951) [С. А., **46**, 4500 (1952)].
40. Pummerer R. et al., Chem. Ber., **75**, 1976 (1942).
41. Smith L. I., Wiley P. F., J. Am. Chem. Soc., **68**, 894 (1946).
42. Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., **70**, 3165 (1948).
43. Виле Э., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 462.
44. Karrer P. et al., Helv. Chim. Acta, **21**, 939 (1938); **23**, 455 (1940).

45. Horspool W. M., Quart. Rev., **23**, 204 (1969).
46. Bruce J. M., J. Chem. Soc., 1959, 2366.
47. Willstätter R., Pfannenstiel A., Chem. Ber., **37**, 4744 (1904).
48. Becker H.-D., J. Org. Chem., **34**, 2026 (1969).
49. Физер Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 286.
50. Cason J. et al., J. Org. Chem., **13**, 403 (1948).
51. Хармен Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 62.
52. Cram D. J., J. Am. Chem. Soc., **71**, 3953 (1949); Ettlinger M. G., J. Am. Chem. Soc., **72**, 3666 (1950).
53. Кремерс Э., Уэксман Н., Хиксон Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 378.
54. Smith L. I., Austin F. L., J. Am. Chem. Soc., **64**, 528 (1942).
55. McLamore W. M., J. Am. Chem. Soc., **73**, 2221 (1951).
56. Langenbeck W. et al., Chem. Ber., **87**, 496 (1954).
57. Мартин Э., Физер Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 69.
58. Физер Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 353; Gates M., J. Am. Chem. Soc., **72**, 228 (1950).
59. Hodgson H. H., Birtwell S., J. Chem. Soc., 1944, 539.
60. Lyons J. M., Thomson R. H., J. Chem. Soc., 1953, 2910.
61. McLamore W. M., J. Am. Chem. Soc., **73**, 2225 (1951).
62. Смит Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 262.
63. Кэсон Д., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 4, стр. 270.
64. Крам Д., Хэммонд Дж., Органическая химия, изд-во «Мир», М., 1964.
65. Rodd E. H., Chemistry of Carbon Compounds, Vol. 3, Elsevier Publishing Co., New York, 1956, Pt. B, p. 715.
66. Pattison V. A. et al., J. Org. Chem., **33**, 1084 (1968).
67. Brook A. G., J. Chem. Soc., 1952, 5040.
68. Физер Л., Физер М., Реагенты для органического синтеза, т. II, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 432.
69. Coppinger G. M., Tetrahedron, **18**, 61 (1962).
70. Adams R., Winnick C. N., J. Am. Chem. Soc., **73**, 5687 (1951).
71. Looker J. J., J. Org. Chem., **32**, 2941 (1967).
72. Weygand F., Schröder K., Chem. Ber., **74**, 1844 (1941).
73. Horner L., Göwecke S., Chem. Ber., **94**, 1291 (1961).
74. Физер Л., Мартин Э., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 3, стр. 367.

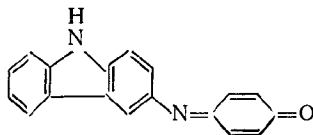
Б. ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

1. ИЗ О-АРОИЛБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ



При внутримолекулярной конденсации о-ароилбензойных кислот образуются хиноны. Обычно дегидратирующими агентами служат дымящая серная кислота [1], хлористый бензоил и концентрированная серная кислота [2], хлористый бензоил и хлористый цинк [3] и полифосфорная кислота [4]. С полифосфорной кислотой полу-

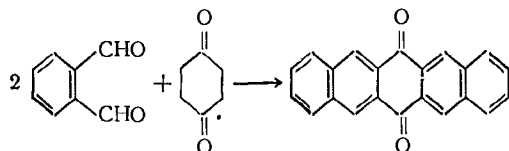
бавленной массы доводят до комнатной, осадок отфильтровывают, промывают и высушивают; выход желаемого продукта 317 кг [10].



1. Физер Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 253.
2. Clar E., Chem. Ber., 81, 63 (1948); J. Chem. Soc., 1949, 2440.
3. Clar E., Chem. Ber., 81, 169 (1948).
4. Uhlig F., Snyder H. R., Advan. Org. Chem., 1, 51 (1960).
5. Downing R. G., Pearson D. E., J. Am. Chem. Soc., 84, 4956 (1962).
6. Groggins P. H., Newton H. P., Ind. Eng. Chem., 22, 157 (1930).
7. Lubs H. A., The Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments, Reinhold Publishing Corp., New York, 1955, p. 342.
8. Snyder H. R., Werber F. X., J. Am. Chem. Soc., 72, 2965 (1950).
9. Физер Л., Физер М., Органическая химия, углубленный курс, т. 2, изд-во «Химия», 1970, стр. 419.
10. Kirk R. E., Othmer D. F., Encyclopedia of Chemical Technology, Vol. 13, Interscience Encyclopedia, New York, 1954, p. 456.
11. Hodgson H. H., Moore F. H., J. Chem. Soc., 123, 2499 (1923).
12. Kraaijeveld H., Havinga E., Rec. Trav. Chim., 73, 537 (1954).
13. Rodd E. H., Chemistry of Carbon Compounds, Vol. 3, Elsevier Publishing Co., New York, 1956, Pt. B, p. 720.
14. Baudisch O., J. Am. Chem. Soc., 63, 622 (1941).
15. Cronheim G., J. Org. Chem., 12, 1 (1947).

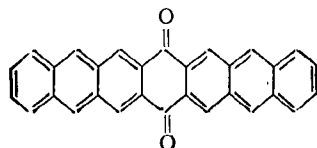
В. РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ

1. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ О-ДИАЛЬДЕГИДОВ И ЦИКЛОГЕКСАНДИОНА-1,4



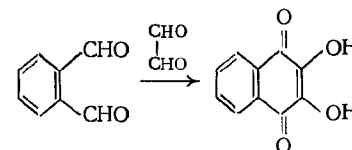
Продукт получается с хорошим выходом, если добавлять 2 моля диальдегида к 1 молю циклогександиона-1,4 в щелочном растворе. Реакция, по-видимому, проводилась только с о-фталевым альдегидом [1] и нафталин-2,3-диальдегидом [2].

а) Получение гептацен-7,16-хинона. Нафталин-2,3-диальдегид и циклогександион-1,4 в спиртовом растворе в присутствии нескольких капель 5%-ного водного раствора едкого кали реагируют почти немедленно, давая хинон с количественным выходом. После нагре-

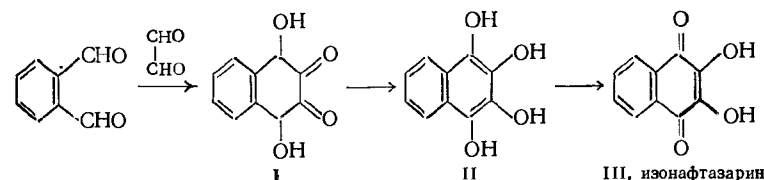


вания в течение короткого времени до 50 °С неочищенный продукт отфильтровывают. Продукт с трудом поддается очистке; наименьшие потери, по-видимому, получаются при непрерывной экстракции диметилформамидом в аппарате Сокслета. Температура плавления хинона не определена — он возгорается при нагревании выше 400 °С со значительным разложением [2].

2. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ О-ДИАЛЬДЕГИДОВ И ГЛИОКСАЛЯ



Диокси-*n*-хиноны синтезируют из ароматических о-диальдегидов и глиоксала в присутствии цианид-иона и воздуха в слабощелочной среде [3, 4]. Выходы обычно низкие, но иногда они достигают 60% или выше. Реакция, по-видимому, заключается в двойной бензоиновой конденсации, при которой происходит перегруппировка дикетодиокситетрагидронафталина (I) в тетраоксинафталин (II), окисляющийся на воздухе до диоксихинона (III)

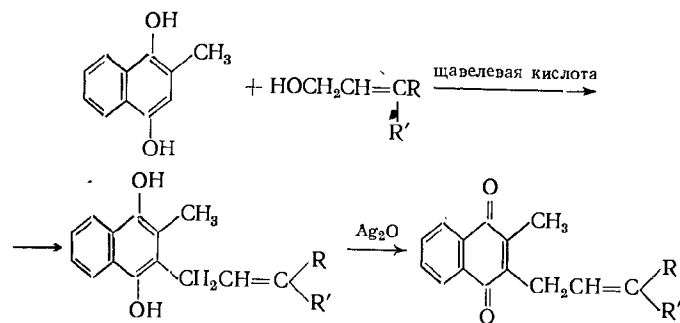


а) Получение изонафтазарина (2,3-диокси-1,4-нафтахинона). 1,4 г о-фталалевого альдегида в 10 мл диоксана обрабатывают 3 г бисульфита натрия в глиоксале, 0,5 г цианистого калия и 50 мл 2 н. раствора углекислого натрия. При перемешивании на воздухе при 20 °С смесь окрашивается в темно-фиолетовый цвет; через 15 мин раствор подкисляют концентрированной соляной кислотой и получают 1,2 г (60%) изонафтазарина в виде красного порошка, который после промывания и высушивания плавился при 287 °С [3].

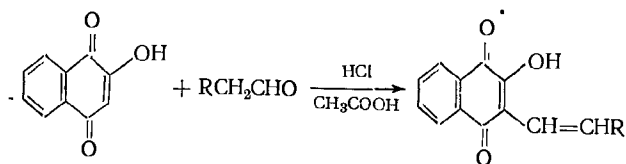
3. ИЗ 1,4-ДИОКСИНАФТАЛИН-3-АЛЬДЕГИДОВ

Получение нафтохинонов с ненасыщенными боковыми цепями представляет интерес, поскольку они близки по структуре к витамину K₁. Ненасыщенная боковая цепь может быть введена в молекулу хинона тремя методами.

а) Алкилирование по Фриделю — Крафтсу аллиловыми спиртами [5]

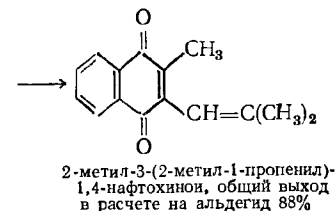
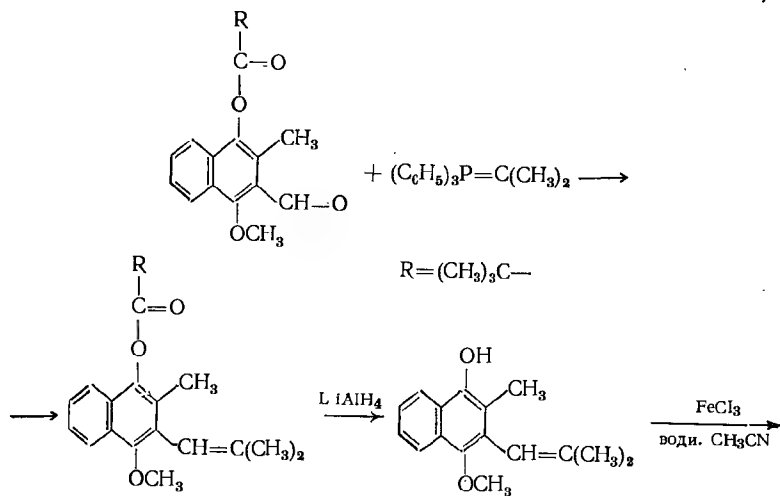


б) Винилирование 2-окси-1,4-нафтохинонов [6]. Эта реакция, однако, не идет в отсутствие оксигруппы в положении 2. В настоя-

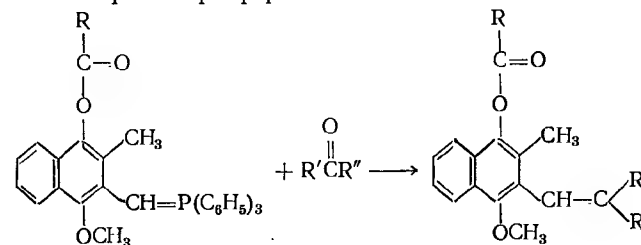


щее время, как показано в методе в, имеется более общий способ, при котором вводят новую защитную группу.

в) Из карбоксальдегидов и фосфоранов (реакция Виттига) [7].



Кроме того, если доступно карбонильное соединение, то может быть использован нафталинфосфоран



1. Ried W., Anthöfer F., Angew. Chem., **65**, 601 (1953).
2. Ried W., Anthöfer F., Angew. Chem., **66**, 604 (1954).
3. Weyand F. et al., Chem. Ber., **75B**, 625 (1942).
4. Weyand F. et al., Chem. Ber., **76**, 818 (1943); **80**, 391 (1947); Chem. Ind. (London), 1954, 106.
5. Физер Л., Физер М., Реагенты для органического синтеза, т. IV, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 230.
6. Hooker S. C., J. Am. Chem. Soc., **58**, 1163 (1936).
7. Rapoport H. et al., J. Org. Chem., **33**, 4351 (1968).

Поскольку карбоновые кислоты, за исключением угольной, находятся в высшей степени окисления, многие методы их получения основаны на окислении (разд. Б). Однако иногда следует предпочесть гидролиз производных кислот, находящихся в той же степени окисления (разд. А). В дополнение к методам получения кислот, основанным на окислении, в разд. В обсуждается восстановление двуокиси углерода под заголовком «Карбоксилирование металлоорганических соединений». Хотя все методы получения карбоновых кислот можно было бы разделить на эти три типа, полезно отдельно рассмотреть методы, приводящие к глубоким изменениям. Поэтому добавлены разделы, описывающие методы конденсации (разд. Г), щелочного расщепления (разд. Д), электрофильного замещения и присоединения (разд. Е) и перегруппировок (разд. Ж).

А. ГИДРОЛИЗ

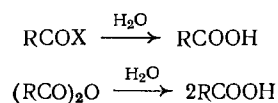
Производные кислот можно расположить в следующий ряд в порядке уменьшения их реакционной способности: галогенангидрид > ангидрид > сложный эфир > амид (нитрил) > соль. Лишь представители первых двух типов соединений в большинстве случаев гидролизуются самопроизвольно и полностью, причем степень гидролиза зависит только от их растворимости в водной среде. Остальные производные медленно реагируют с водой, и достигается состояние равновесия. Для того чтобы добиться полноты протекания реакции, лучше проводить омыление этих соединений до натриевых солей, а затем при подкислении выделять свободную кислоту. Наиболее сильным реагентом, позволяющим осуществить расщепление даже самых трудноомыляемых сложных эфиров и других производных кислот, является *трет*-бутилат калия (разд. А.2). При превращении одного производного в другое наиболее вероятен переход от более реакционноспособного соединения к менее реакционноспособному.

Иногда для проведения гидролиза приходится прибегать к обходным путям, например к diaзотированию или окислению сложных эфиров тиоспиртов (разд. А.2), однако, поскольку общей целью

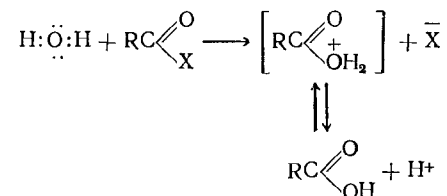
при этом является превращение производного кислоты в кислоту, все эти методы рассматриваются в разделе, посвященном гидролизу.

В данной главе не приводятся полностью все косвенные методы получения кислот. Так, например, многие необычные кислоты синтезируют по реакции Дильса — Альдера, когда карбоксильная группа входит в диенофил (гл. 2 «Алканы», разд. В.2). Кроме того, кислоты можно получить при гидролизе или омылении некоторых производных кислот, получаемых необычным путем. Эти методы синтеза рассмотрены в гл. 14—19.

1. ИЗ ГАЛОГЕНАНГИДРИДОВ ИЛИ АНГИДРИДОВ КИСЛОТ



Хотя эти методы синтеза дают весьма удовлетворительные результаты, они широко не применяются, потому что обычно, наоборот, галогенангидриды и ангидриды кислот получают из кислот. В обоих случаях механизм реакции, как правило, состоит в $\text{S}_{\text{N}}2$ -атаке на положительно поляризованный атом углерода карбонильной группы



Механизм $\text{S}_{\text{N}}2$ предполагает, что порядок активности при гидролизе или какой-нибудь другой нуклеофильной атаке будет $\text{RCOF} > \text{RCOCl} > \text{RCOBr} > \text{RCOI}$, однако это предположение не проверено на достаточно широком наборе кислот, чтобы считать его полностью надежным. Принимается также, что электроотрицательные группы, присоединенные к хлорангидриду или ангидриду кислоты, будут повышать скорость гидролиза, однако этот вопрос достаточно сложен, поскольку иногда преобладающим может быть механизм $\text{S}_{\text{N}}1$, а тогда и влияние заместителей будет обратным [1]. На эти электронные эффекты накладываются пространственные эффекты. В этом отношении полезно «правило шести» Ньюмена [2]. Наконец, на легкость гидролиза хлорангидридов или ангидридов кислот также влияет их растворимость в воде. Так, например, хлорангидрид уксусной кислоты бурно реагирует с водой, а реакция хлорангидрида пальмитиновой кислоты с водой протекает настолько медленно, что выделяющееся при этом тепло можно обнаружить

с трудом. По реакционной способности оба ацила сравнимы, таким образом легкость гидролиза хлорангидрида пальмитиновой кислоты, вероятно, зависит от скорости его диффузии в водную фазу, а не от реакционной способности. Производные кислот по реакционной способности можно разделить на несколько групп:

1. Активные хлорангидриды или ангидриды кислот. К ним относятся хлорангидриды и ангидриды алифатических кислот, оксалилхлорид, хлорангидриды кислот, замещенных электроотрицательными группами, например 3,5-нитробензоилхлорид, фталевый ангидрид, а также другие циклические ангидриды с пятичленным (или меньшего размера) циклом, а также некоторые смешанные ангидриды, такие, как смешанный ангидрид уксусной и муравьиной кислот или смешанный ангидрид уксусной и трифторуксусной кислот.

2. Хлорангидриды или ангидриды кислот промежуточной активности. К ним относятся хлорангидриды и ангидриды ароматических кислот, α,β -ненасыщенных кислот, сульфогалогениды.

3. Нереакционноспособные галогенангидриды или ангидриды. К этому классу относятся пространственно затрудненные производные кислот, такие, например, как хлорангидрид пентахлорбензойной кислоты, для завершения реакции которого с метиловым спиртом при температуре кипения спирта требуется около 30 ч.

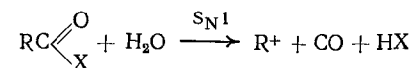
Чтобы иметь возможность сравнить гидролиз этих производных кислот, в таблице приведены времена полупревращения различных

Ангидрид	Время полупревращения при 25 °С, мин
Уксусный	4,5
Янтарный	4,4
Глутаровый	4,3
3,3-Диметилглутаровый	63,0

ангидридов, относящихся к классу активных ангидридов [3]. Необходимо напомнить, что хлорангидрид является более реакционноспособным, чем соответствующий ангидрид, и что данные, приведенные в таблице, относятся к кинетическим результатам, когда активности близки к единице. В более концентрированных растворах, когда активности значительно ниже единицы, скорости гидролиза меньше.

Встречаются и различия в механизме. Например, можно направить гидролиз некоторых хлорангидридов по механизму S_N1 при помощи сильных электрофильных реагентов, таких, например, как перхлорат ртути [4]. Изменению механизма способствуют электронодонорные группы. В отдельных случаях некоторые производные

кислот не просто подвергаются гидролизу, а теряют молекулу окиси углерода



Если R может образовать стабильный карбониевый ион или протон, как в случае, когда R — *трет*-бутил или водород соответственно, то по механизму S_N1 следует ожидать декарбонилирования [5].

Гидролиз хлорангидрида кислоты является одной из стадий в синтезе по Геллю — Фольгарду — Зелинскому, при котором хлорангидриды α -галогензамещенных кислот гидролизуются до свободных кислот. Иногда ангидриды встречаются в природе и в таких случаях могут служить исходными веществами для получения кислот. Интересно отметить, что гидролиз ангидридов катализируется основаниями — третичными аминами [6].

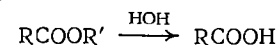
а) Получение β,β -дифенилакриловой кислоты. 1 моль сырого хлорангидрида β,β -дифенилакриловой кислоты (получаемого реакцией 1,1-дифенилэтилена и оксалилхлорида, см. разд. Е.4) перемешивают с охлаждаемым льдом раствором Na_2CO_3 в течение 2 ч. Затем смесь кипятят примерно с 3,6 л воды, чтобы растворить натриевую соль, и добавляют активированный уголь. Выход свободной кислоты из соли после подкисления составляет до 95%, т. пл. 167 °С [7].

б) Другие примеры получения кислот из ангидридов. 1) Цитраконовая кислота (94% из соответствующего ангидрида) [8].

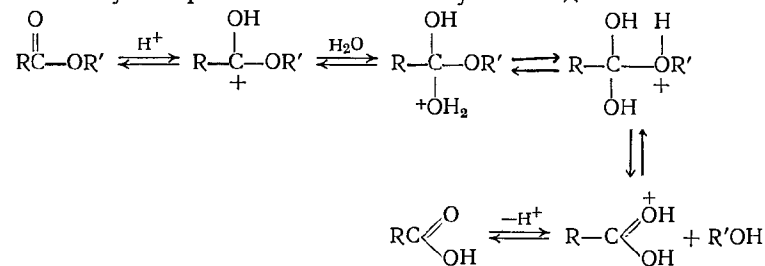
2) Итаконовая кислота (24—39% из соответствующего ангидрида) [9].

3) Мезаконовая кислота (43—52% из ангидрида цитраконовой кислоты) [10].

2. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

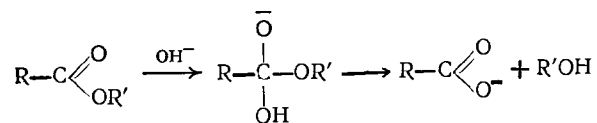


Сложные эфиры можно гидролизовать в присутствии как оснований, так и кислот, хотя обычно гидролиз проводят при помощи оснований. При кислотном гидролизе протонирование карбонильного кислорода делает углерод карбонильной группы более подверженным нуклеофильной атаке молекулой воды



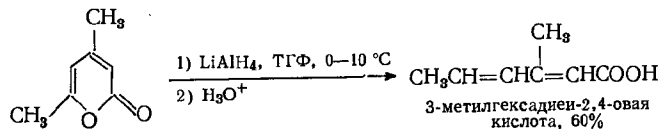
Вследствие того что ион водорода играет важную роль, а электроподонорные заместители увеличивают степень протонирования, одновременно снижая возможность атаки карбонильной группы молекулой воды, влияние заместителей при кислотном гидролизе по механизму S_N2 пренебрежимо мало. В определенных случаях, несомненно, весьма значительную роль играют пространственные эффекты. При взаимодействии 1 моля алифатического моноэфира с неразветвленной цепью и 1 моля воды образуется равновесная смесь, состоящая примерно на две трети из сложного эфира и на одну треть из кислоты.

Механизм гидролиза под действием оснований проще, поскольку атаку осуществляет сильный нуклеофильный реагент OH^-



Эта реакция, вероятно, практически необратима вследствие образования резонансно стабилизированного карбоксилат-аниона. Большое значение имеет влияние заместителей, т. е. наличие электроноакцепторных групп ускоряет омыление; так же как и при кислотном гидролизе, следует принимать во внимание стерический эффект.

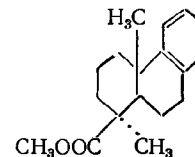
Кислоты, содержащие группировки, легко взаимодействующие с водой, можно получить из соответствующего пирона и алюмогидрида лития [11]



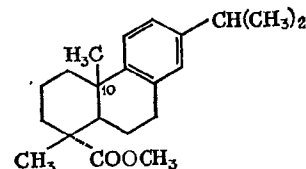
При этой реакции кислород, находящийся в кольце пирона, замещается гидрид-ионом; возможно, что этот процесс протекает через стадию отщепления алкила, являющуюся вторичной реакцией.

Некоторые сложные эфиры встречаются в природе и могут служить исходными веществами для получения кислот; в ряде случаев замещенные бензойные кислоты также лучше всего получать из сложных эфиров [12]. Для гидролиза пространственно затрудненных сложных эфиров требуются специальные методы с применением 100%-ной серной кислоты; получают, например, 2,4,6-триалкилбензойные кислоты. Эти реакции гидролиза протекают по механизму S_N1 [13]. Сложные эфиры пространственно затрудненных кислот и спиртов, такие, как *трет*-бутиловый эфир 2,4,6-триметилбензойной кислоты, гидролизуют 18%-ной соляной кислотой [14]. Сложные

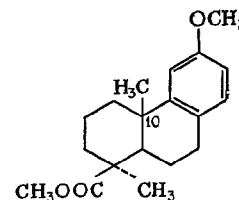
эфиры дитерпенов с аксиальным расположением карбалкоксигрупп, например метиловый эфир дезоксиподокарповой кислоты



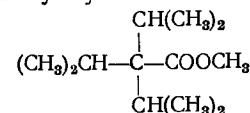
гидролизуют в растворе тетрагидрофурана литием в жидком аммиаке [15], а для гидролиза других подобных циклических систем, например метилового эфира дегидроабетиновой кислоты



и метилового эфира О-метилподокарповой кислоты



используют *трет*-бутилат калия в диметилсульфоксиде. Первое из этих соединений, имеющее третичную сложноэфирную группу, расположенную экваториально и не испытывающую стерических препятствий со стороны аксиальной метильной группы, находящейся в положении 10, гидролизруется менее чем за час, тогда как для гидролиза второго, в котором обе эти группы расположены аксиально, требуется 2 ч при $56^\circ C$. Однако для полного гидролиза метилового эфира тринизопропилуксусной кислоты

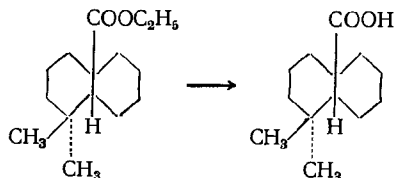


требуется около 4 ч при $100^\circ C$ [16].

Имеются и другие специальные методы гидролиза сложных эфиров, содержащих легко реагирующие группы. Так, например, фенолиловые эфиры очень легко гидролизуются под действием тиофенолята натрия (пример 6.5). Сложные эфиры тиоспиртов легко расщепляются при окислении при помощи окиси ртути(II) или

трехфтористого бора и бензальдегида (пример 6.6).. Безводную акриловую кислоту можно получить с выходом 74—78% из ее метилового эфира при нагревании с 98%-ной муравьиной кислотой в присутствии каталитического количества серной кислоты и гидрохинона как ингибитора полимеризации [17].

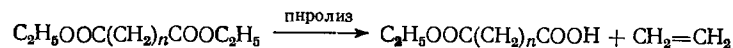
Сложные эфиры кислот, чувствительные к действию как кислот, так и оснований, а также эфиры, не гидролизующиеся при действии оснований, можно гидролизовать иодистым литием в пиридине, 2,6-лутидине или 2,4,6-коллиндине [18]. Так, например, 10-карбэтоксид-1,1-диметил-транс-декалин гидролизуеться под действием иодистого лития в *симм*-коллиндине, давая карбоновую кислоту с выходом 94% [19]



Гидролиз сложного эфира декалина под действием щелочи в диэтиленгликоле или под действием щелочных металлов в жидком аммиаке протекает менее успешно. Недавно при гидролизе метилового эфира глицирретовой кислоты, пространственно затрудненного тритерпеноидного сложного эфира, замена диметилформамида гетероциклическим основанием позволила существенно сократить время гидролиза [20].

Предложен довольно эффективный метод превращения эфиров в кислоту путем переэтерификации, осуществляемой при помощи метансульфокислоты в 90%-ной муравьиной кислоте (пример 6.7).

Если не удается провести омыление или если из эфира дикарбоновой кислоты нужно получить кислый эфир, можно применить пиролизные методы [21].



Выход получаемых этим методом кислых эфиров составляет 69—80%, а выход замещенных уксусных кислот из замещенных эфиров малоновой кислоты составляет 38—84% [22].

а) Получение *м*-нитробензойной кислоты (90—96% из метилового эфира *м*-нитробензойной кислоты) [12].

б) Другие примеры. 1) Миристиновая кислота (89—95% из тримиристина) [23].

2) Линолевая кислота (90% из этилового эфира линолевой кислоты) [24].

3) Циклопентанон-2-щавелевая кислота (81—92% из соответствующего этилового эфира и едкого кали в водно-спиртовом растворе при температуре ниже 5 °С с последующим подкислением) [25].

4) *о*-Оксигидрокоричная кислота (90% из дигидрокумарина и 40%-ного водного раствора едкого натра) [26].

5) *N*-Фталоилглицин (99% из фенацилового эфира *N*-фталоилглициновой кислоты и 2 экв тиофенолята натрия в диметилформамиде при комнатной температуре) [27].

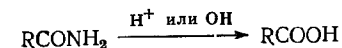
6) Триметилакриловая кислота (81—86% из этилового эфира триметилтиоакриловой кислоты и комплекса трехфтористого бора и бензальдегида или при окислении смесью окиси и хлорида ртути(II); сложный эфир тиоспирта получают из этилтиопропина-1 $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CSC}_2\text{H}_5$) [28].

7) Никотиновая кислота (76% из 0,1 моля метилового эфира никотиновой кислоты, 0,1 моля метансульфокислоты и 100 мл муравьиной кислоты при кипячении в течение 5 ч) [29].

в) Получение кислого этилового эфира себаценовой кислоты. Через трубку для пиролиза из стекла выкор, заполненную спиралью из стекла пирекс и нагреваемую снаружи до 440 °С, в течение 11 ч пропускают по каплям в токе азота (скорость 60 пузырьков/мин) 233 г диэтилового эфира себаценовой кислоты. После пропускания половины взятого вещества трубку, в которой идет пиролиз, меняют во избежание ее обуглероживания. При фракционировании 218,7 г пиролизата получают 59,1 г (28%) кислого этилового эфира себаценовой кислоты, т. кип. 152 °С/0,6 мм, 137,5 г (59%) диэтилового эфира себаценовой кислоты и 12,3 г себаценовой кислоты, т. пл. 135 °С. Выход кислого этилового эфира себаценовой кислоты в расчете на израсходованный диэтиловый эфир составляет 69% [21].

г) Получение фенилуксусной кислоты (64% из этилового эфира фенилмалоновой кислоты, как в примере в) [22].

3. ИЗ АМИДОВ



Этот метод получения кислот дает хорошие выходы при проведении его как в кислой, так и в щелочной среде, хотя, по-видимому, чаще реакцию проводят в щелочной среде. Механизм этих реакций в основном такой же, как и механизм гидролиза сложных эфиров. При гидролизе в кислой среде также происходит атака протонированного амида молекулой воды, а в щелочной среде сильный нуклеофильный агент — ион гидроксид- — атакует свободный амид [30].

Если карбоксильную группу получают из цианидной группы, то в качестве промежуточного продукта образуется соединение, содержащее амидную группу, которое можно и не выделять. Амиды, с трудом поддающиеся гидролизу, можно успешно превратить в кислоты при действии 100%-ной фосфорной [31] или азотистой

[32] кислоты. Пространственно затрудненные амиды превращаются в соответствующую кислоту под действием 75%-ной серной кислоты и твердого нитрита натрия [33], а также путем превращения в N-метилпроизводное (действием гидрида натрия и иодистого метила), а затем в N-нитрозопроизводное (действием хлористого нитрозила) и, наконец, в кислоту (действием метанольного раствора едкого кали с последующим подкислением) [34]. Кроме того, для этой же

цели применяют тетрафторборат нитрозония NOBF_4 в ацетонитриле [35] и хлористый нитрозил в хлороформе (в ряду сахаров) [36].

Кислоты, содержащие легко гидролизующиеся группировки, получают иногда из соответствующих фенолгидразидов, пользуясь тем, что фенолгидразидную группу можно удалить мягким окислением (пример б.4).

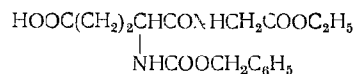
а) **Получение бензоциклобутен-1-карбоновой кислоты.** 1 г амида бензоциклобутен-1-карбоновой кислоты в 15 мл горячего 20%-ного водного раствора едкого натра нагревают в течение 5 ч. Охлажденный раствор подкисляют концентрированной соляной кислотой и дважды экстрагируют (порциями по 100 мл) смесью, состоящей из петролейного эфира (фракция 30—60 °C) и эфира в соотношении 5 : 1. Из экстракта выделяют 0,975 г (97,5%) кислоты, т. пл. 74,5—76° [37].

б) **Другие примеры.** 1) *Бензоилглицил-D,L-лейцин* (68% из соответствующего амида и 1 н. NaOH при 100 °C) [38].

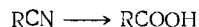
2) *Диизопропилуксусная кислота* (83% из соответствующего амида, твердого нитрита натрия и 75%-ной серной кислоты) [33].

3) *2-Метил-5-сульфамидо-3-фуранкарбоновая кислота* (70% из соответствующего диамида и гидроокиси бария в воде) [39].

4) *Этиловый эфир N-карбобензоксиг-α-L-глутамилглицина* (82% из соответствующего фенолгидразида и активированной двуокиси марганца) [40].



4. ИЗ НИТРИЛОВ

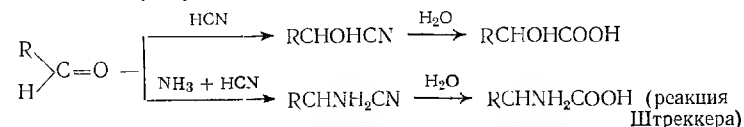


Этот метод широко применяется для синтеза карбоновых кислот, поскольку циангруппу легко можно ввести в молекулу органического соединения. В настоящее время даже бензонитрилы можно получить с высокими выходами по реакции бромистых арилов с цианидом меди (I) в диметилформамиде или N-метилпирролидоне [41].

Гидролиз нитрилов может проводиться как в кислой, так и в щелочной среде. Протон и молекула воды либо ион гидроксидла и молекула воды промежуточно образуют амид кислоты; этот механизм уже рассмотрен в разд. А.3. Оказалось, что более эффективно,

чем другие реагенты, промотирует гидролиз щелочь, растворенная в этиленгликоле [42] или в глицерине [43].

Гидролиз цианидов находит довольно широкое применение при синтезе α-окси- и α-аминокарбоновых кислот, поскольку соответствующий цианид может быть получен из альдегида или кетона в результате присоединения цианистородородной кислоты самой по себе или в присутствии аммиака



Вероятно, при реакции Штреккера нитрил-анион присоединяется к иминоальдегиду ($\text{RCH}=\text{NH}$), находящемуся в равновесии с альдегидом и аммиаком. Оба эти основных реагента могут быть получены из цианистого аммония, образующегося из смеси цианистого натрия и хлористого аммония. Выходы, как правило, получаются более удовлетворительными для простых, а не для замещенных карбоновых кислот.

а) **Получение 3-бензил-3-метилвалернаноной кислоты** (91—93% из нитрила этой кислоты и какого-нибудь основания в этиленгликоле) [44].

б) **Другие примеры.** 1) *Мезитилуксусная кислота* (87% из мезитилацетонитрила и серной кислоты) [45].

2) *o-Толуловая кислота* (80—89% из o-толулнитрила и 75%-ного водного раствора серной кислоты) [46].

3) *4-Оксихинальдин-6-карбоновая кислота* (88% из нитрила этой кислоты и какого-нибудь основания в глицерине) [43].

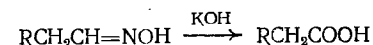
4) *Никотиновая кислота* [47]. Наилучшим реагентом для гидролиза нитрилов до амидов является, по-видимому, перекись натрия (выход никотинамида 87%). Амиды можно превратить в кислоты уже описанным способом. Вероятно, можно разработать одностадийный способ гидролиза нитрилов при помощи перекиси натрия.

5) *Атролактининовая (α-фенилмолочная) кислота* (29—30% из ацетофенона через циангидрин, который, не выделяя, гидролизуют разбавленной кислотой до амида, а затем разбавленным основанием — до кислоты) [48].

6) *d,l-α-Аминофенилуксусная кислота* (33—37% из бензальдегида через соответствующий аминонитрил, который затем гидролизуют разбавленной кислотой) [49].

7) **Общий способ получения дикислот из гликолей через соответствующие динитрилы** (эти динитрилы гидролизуют концентрированной соляной кислотой с выходом 94—99%) [50].

5. ИЗ АЛЬДОКСИМОВ



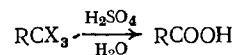
Сообщение об этой реакции впервые появилось в 1936 г. [51]. Она применима к алифатическим и ароматическим альдоксима, причем в качестве растворителя чаще всего применяют диэтиленгликоль при температуре 170—190 °С [52]. Реакция, по-видимому, протекает через стадию образования цианида, который в условиях проведения реакции гидролизуетс с образованием амида, а затем кислоты. Таким образом, эта реакция является еще одним методом перехода от альдегида к кислоте.

Кроме того, оксим можно количественно превратить в нитрил при действии уксусного ангидрида, а нитрил гидролизовать, как показано в разд. А.4.

а) Получение фенилуксусной кислоты. 10 ммоль β-фенилацетальдоксима нагревают в 100 мл диэтиленгликоля до 190 °С примерно с 50 ммольями едкого кали в течение 3 ч в атмосфере азота. Охлажденную смесь разбавляют водой и четырежды экстрагируют половинным объемом хлористого метилена; объединенные экстракты промывают 100 мл водного раствора поваренной соли. После высушивания органического экстракта сульфатом натрия, фильтрования и отгонки растворителя остается нейтральная фракция реакционной смеси. Затем подкисляют исходный водно-щелочной раствор соляной кислотой до pH 7 и снова экстрагируют его хлористым метиленом. Такая же обработка органической фазы дает слабокислый продукт. Наконец, подкисление водного раствора до pH 2 и такая же экстракция хлористым метиленом дает сильно-кислые продукты. Из этих экстрактов получают фенилуксусную кислоту с выходом 80% [52].

б) Другие примеры. 1) Бензойная (95%), коричная (68%), изомасляная (89%), энантовая (63%) и триметилуксусная (38%) кислоты [52].

6. ИЗ ТРИГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ



Алифатические 1,1,1-трихлоралканы инертны по отношению к действию нуклеофильных агентов, но легко гидролизуются под действием 95%-ной серной кислоты. При этом наблюдается некоторое смолообразование и в некоторых случаях, как было показано, серная кислота дает лучшие выходы, чем азотная (уд. вес 1,50—1,51) [53]. Эта реакция в прошлом имела, по-видимому, ограниченное значение, в настоящее время трихлоралканы легко получить реакцией теломеризации четыреххлористого углерода или бромтрихлорметана с олефинами [54].



Тетрахлоралканы можно разделить фракционированием и гидролизовать до ω-хлоркислот. Бензотрихлориды легко доступны, и их

можно гидролизовать таким же путем. Для введения в соединение трихлорэтильной группы можно использовать хлораль [55], а затем из такого соединения в результате гидролиза можно получить кислоту. Трихлорэтанола, получаемые при конденсации галоформов с альдегидами, могут гидролизоваться с образованием α-оксикислот [56]. Казалось бы, что трифторметильная группа должна быть совершенно инертной, но и ее можно гидролизовать действием серной кислоты [57]. Действительно, трифторметильная группа в о- и п-трифторметилфенолах (но не *мета*-производные) очень подвижна при действии оснований [58].

а) Получение 3,5-дихлорбензойной кислоты. Через 50 г 3,5-дихлортолуола при освещении и нагревании до 185—190 °С пропускают хлор до тех пор, пока вес не увеличится на 28 г (около 8 ч). К полученному продукту, вес которого составляет 78 г, при перемешивании добавляют по каплям 200 г 8%-ного олеума. После перемешивания в течение 30 ч осаждают кислоту, выливая смесь в колотый лед. После обычной очистки получают 53 г (90%) указанной кислоты, т. пл. 181 °С [59].

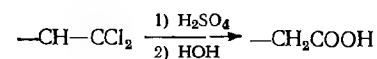
б) Другие примеры. 1) 4,6-Диметоксифталид-3-карбоновая кислота (85—90% из ее трихлорметилфталида) [60].

2) β-(2-Пиримидил)акриловая кислота (92% из аддукта хлорала с 2-метилпиримидином) [61].

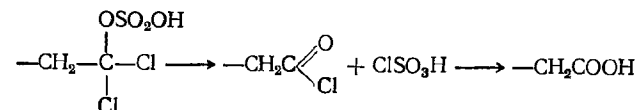
3) γ,γ,γ-Трифторкротоновая кислота (51% из 1,1,1-трихлор-4,4,4-трифтор-3-иодбутана при действии этанольного раствора едкого кали, а затем серной кислоты при 80 °С в течение 6 ч) [62].

4) п-Нитрофенилуксусная кислота [98% из 1-(п-нитрофенил)-2,2,2-трихлорэтана и серной кислоты] [63].

7. ИЗ ДИГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ И ПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

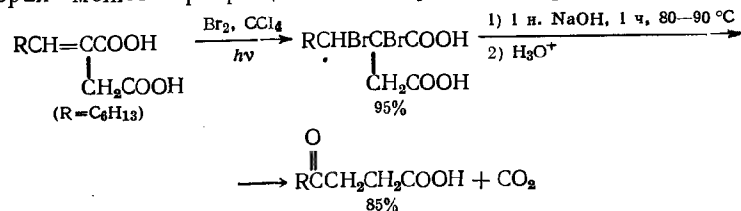


Эта реакция напоминает гидролиз бензотрихлоридов в том отношении, что первый атом хлора удаляется с трудом, но после его удаления следует быстрое образование карбонила. Однако в этом случае вначале может происходить присоединение серной кислоты с последующим быстрым образованием карбонила и гидролизом полученного хлорангидрида кислоты

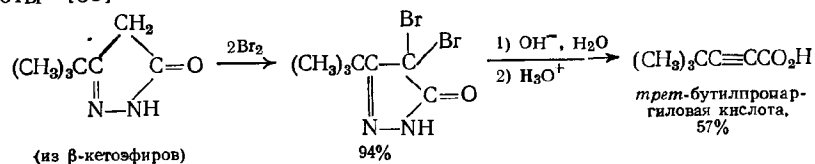


Выходы хорошие.

Источником γ -кетокислот является алкилиденянтарная кислота, которая может превращаться следующим образом [64]:



Эта реакция приводит к образованию карбонильной, а не карбоксильной группы, однако она все-таки приведена здесь как потенциальный способ получения кислот. По этой же причине описано превращение пиразолонов в ацетиленовые или олефиновые кислоты [65]



Из тех же самых исходных соединений можно получить олефиновые кислоты, вводя в молекулу один, а не два атома брома.

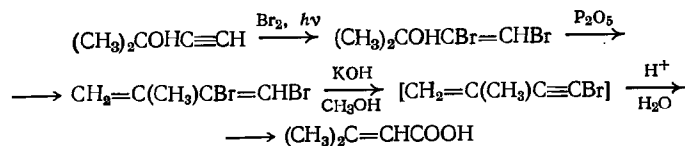
а) Получение 2-(*n*-бромфенил)пропионовой (*n*-бромгидрокорицной) кислоты. 20 г 3-(*n*-бромфенил)-1,1-дихлорпропена-1 и 50 г 93%-ной серной кислоты нагревают в течение 1 ч до 120 °С, после чего смесь выливают в воду; при этом получают 93%-ный выход *n*-бромгидрокорицной кислоты, т. пл. 135 °С [66].

б) Другие примеры. 1) 10-Аминокаприновая кислота (84% из 1,1-дихлор-10-аминодецена-1) [67].

2) α,δ -Дихлорвалериановая кислота (78% из 1,1,5-трихлорпентена-1, хлора и 93%-ной серной кислоты при 15–20 °С) [68].

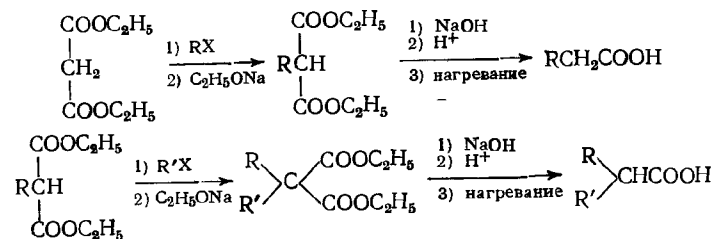
8. ИЗ α -ЭТИНИЛКАРБИНОЛОВ

α -Этинилкарбинолы легко получают в результате конденсации ацетилена с кетонами и потенциально представляют собой хороший источник некоторых кислот. Лучшим методом синтеза кислот, по-видимому, является их синтез через α -бромацетилен, как показано ниже:



а) Получение β,β -диметилакриловой кислоты. 21 г диметилэтинилкарбинола бромруют в 150 мл петролейного эфира 41 г брома при освещении 200-ваттной лампой (в течение 2 ч при 35 °С). Дибромид, растворенный в гексане, дегидратируют, добавляя постепенно 40 г пятиокси фосфора к энергично перемешиваемому раствору, а затем недолго кипятят его с обратным холодильником. Петролейно-эфирный слой промывают, высушивают и упаривают, остаток смешивают с 90 г едкого кали в 300 мл метилового спирта и кипятят с обратным холодильником в течение 30 ч. Метильный спирт удаляют отгонкой и добавляют 50 мл воды. Осторожное подкисление концентрированной соляной кислотой и фильтрование дает некоторое количество кристаллической диметилакриловой кислоты. Экстрагирование фильтрата эфиром приводит к выделению дополнительного количества кислоты. При перекристаллизации соединенных вместе обеих порций вещества из воды получают бесцветные кристаллы, т. пл. 69–70 °С (выход 56%) [69].

9. ИЗ ДИЭТИЛМАЛОНОВОГО ЭФИРА

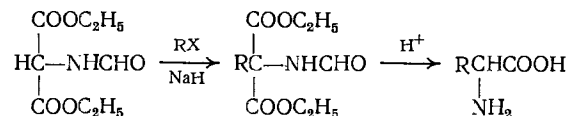


Этот метод синтеза широко применяется для получения моно- и диалкилуксусных кислот с высоким молекулярным весом, алкильные группы в которых не разветвлены. Иногда в качестве алкилирующих агентов используют вторичные галогенпроизводные, а третичные галогенпроизводные для этого не применяют никогда. Для того чтобы расширить область алкилирования, используют гидрид натрия в таком растворителе, как диметилформамид; примером такой реакции может служить этилирование диэтилового эфира трет-бутилмалоновой кислоты [70], однако наилучшей средой для осуществляемого с трудом алкилирования малоновых эфиров является, по-видимому, гидрид натрия в тетраметилмочевине [71]. Находящиеся в α -положении малонового эфира атомы водорода имеют сильно выраженный кислый характер за счет того, что они присоединены к атому углерода, расположенному между двумя карб-этоксигруппами. Этот эффект обычно приписывают резонансной стабилизации карбаниона. Первая стадия реакции приводит к об-

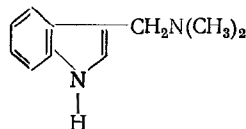
разованию $^-\text{NaCH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$, карбанион которого в результате нуклеофильной атаки на алкилгалогенид дает $\text{RCH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$. Этот сложный эфир гидролизуется по обычному механизму, образуя не-

стабильную дикарбоновую кислоту, которая самопроизвольно или при нагревании теряет молекулу двуокиси углерода, превращаясь в монокарбоновую кислоту. Как и следовало бы ожидать, введение двух разветвленных групп может осуществляться лишь с трудом [72]. Эта реакция дает удовлетворительные выходы, если R и R' не слишком разветвлены.

По одной из модификаций этого метода можно синтезировать α-аминокарбоновые кислоты. Алкилгалогенид с диэтиловым эфиром формамидомалоновой кислоты в присутствии гидрида натрия образует алкилзамещенный эфир малоновой кислоты, из которого при гидролизе разбавленной кислотой получается соответствующая аминокислота [73, 74]



Радикал R может быть алкилом или аллилом. В качестве алкилирующего агента можно применять также грамин [75]. Аналогично



можно получить α-оксикарбоновые кислоты, используя вместо эфира формамидомалоновой кислоты диэтиловый эфир ацетоксималоновой кислоты [76].

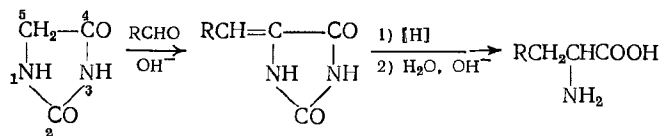
а) Получение 3-метилвалериановой (3-метилпентановой) кислоты (62—65% из соответствующего эфира малоновой кислоты) [77].

б) Другие примеры. 1) *Пеларгоновая кислота* (66—75% из этилового эфира малоновой кислоты) [78].

2) *α-Бромизовалериановая кислота* (55—66% из изопропилмалонового эфира) [79].

3) *Пропаргилглицин* (69% из пропаргилбромида) [73].

10. ИЗ ГИДАНТОИНОВ



Алифатические, ароматические и гетероциклические альдегиды конденсируются с гидантоинами, причем эта реакция является альдольной конденсацией с углеродным атомом, находящимся в положении 5, осуществляемой в присутствии ацетата натрия в сме-

си уксусной кислоты с уксусным ангидридом или пиридином, содержащим следы пиперидина. Получающийся в результате этой реакции продукт можно восстановить смесью фосфора и иодистоводородной кислоты, сульфидом аммония или хлоридом олова(II) до алкилированного гидантоина, который можно гидролизовать в кислой или щелочной среде (обычно применяют гидроокись бария) до α-аминокислоты. Механизм такого гидролиза аналогичен механизму гидролиза амидов. Опубликован обзор [80], посвященный этому методу синтеза. Замещенные гидантоины можно получить также из циангидринов альдегидов или кетонов и карбоната аммония. Выходы обычно хорошие.

а) Получение N-метил-3,4-диоксифенилаланина (выход около 42% из продукта конденсации анилина и креатинина — ангидрида метилгуанидинуксусной кислоты) [81].

б) Получение d,l-триптофана [90% из 5-(3-индолилметил)гидантоина] [82].

1. Hine J., Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill Book Co., New York, 1962, p. 294.
2. Пространственные эффекты в органической химии, под ред. Ньюмена М. С., ИЛ, М., 1960, стр. 216.
3. Ebersson L., Acta Chem. Scand., 18, 534 (1964).
4. Hall H. K., Jr., Lueck C. H., J. Org. Chem., 28, 2818 (1963).
5. Grundy M. E. et al., J. Chem. Soc., 1958, 581.
6. Gold V., Jefferson E. G., J. Chem. Soc., 1953, 1409.
7. Bergmann F. et al., J. Am. Chem. Soc., 70, 1612 (1948).
8. Шрайнер Р., Форд С., Полл Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 570.
9. [8], стр. 230.
10. [8], стр. 312.
11. Yamada K. et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 34, 1873 (1961); 35, 1329 (1962).
12. Камм О., Мэтьюс А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 236.
13. Newman M. S., J. Am. Chem. Soc., 63, 2431 (1941).
14. Cohen S. G., Schneider A., J. Am. Chem. Soc., 63, 3382 (1941).
15. Wenkert E., Jackson B. G., J. Am. Chem. Soc., 80, 217 (1958).
16. Chang F. C., Wood N. F., Tetrahedron Letters, 1964, 2969.
17. Реберг Ч., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 13.
18. Eschenmoser A. et al., Helv. Chim. Acta, 43, 113 (1960).
19. Meyer W. L., Levinson A. S., J. Org. Chem., 28, 2184 (1963).
20. Dean P. D. G., J. Chem. Soc., 1965, 6655.
21. Bailey W. J., Carpenter W. G., Jr., J. Org. Chem., 29, 1252 (1964).
22. Bailey W. J., Daly J. J., Jr., J. Org. Chem., 29, 1249 (1964).
23. Бил Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 274.
24. Мак-Катчон Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 283.
25. Mayer R. et al., J. Prakt. Chem., 14, 261 (1961).
26. Matsuura T., Nishinaga A., J. Org. Chem., 29, 3168 (1964).
27. Sheehan J. C., Daves G. D., Jr., J. Org. Chem., 29, 2006 (1964).
28. Bos L. B., Ayens J. F., Rec. Trav. Chim., 82, 339 (1963).
29. Loev B., Chem. Ind. (London), 1964, 193.
30. Bruylants A., Kozdy F., Record Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.), 21, 213 (1960).

31. Berger G., Olivier S. C. J., Rec. Trav. Chim., **46**, 600 (1927).
32. Whitmore F. C., Langlois D. P., J. Am. Chem. Soc., **54**, 3438 (1932); Sperber N. et al., *ibid.*, **70**, 3091 (1948).
33. Sarel S., Newman M. S., J. Am. Chem. Soc., **78**, 5416 (1956).
34. Kuehne M. E., J. Am. Chem. Soc., **83**, 1492 (1961).
35. Olah G. A., Olah J. A., J. Org. Chem., **30**, 2386 (1965).
36. Wolf from M. L., Wood H. B., J. Am. Chem. Soc., **73**, 730 (1951).
37. Cava M. P. et al., J. Am. Chem. Soc., **80**, 2257 (1958).
38. Wieland T., Fritz H., Chem. Ber., **86**, 1186 (1953).
39. Scully J. F., Brown E. V., J. Org. Chem., **19**, 894 (1954).
40. Kelly R. B., J. Org. Chem., **28**, 453 (1963).
41. Friedman L., Shechter H., J. Org. Chem., **26**, 2522 (1961); Newman M. S., Boden H., *ibid.*, **26**, 2525 (1961).
42. Newman M. S., Wise R. M., J. Am. Chem. Soc., **78**, 450 (1956).
43. Peng C. T., Daniels T. C., J. Am. Chem. Soc., **77**, 6682 (1955).
44. Праут Ф., Хартман Р., Хуанг Е., Корникс Ч., Тигеллар Г., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 10.
45. Фьюзон Р., Рэбджон Н., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 289.
46. Кларк Х., Тэйлор Е., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., сб. 2, стр. 462.
47. Wallace J. G., Hydrogen Peroxide in Organic Chemistry, E. I. du Pont de Nemours Co., 1962, p. 42.
48. Элиел Э., Фримэн Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 80.
49. Штейнгер Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 63.
50. Miller K. E. et al., J. Chem. Eng. Data, **9**, Pt. 2, 227 (1964).
51. Jordan E., Hauser C. R., J. Am. Chem. Soc., **58**, 1304 (1936).
52. Rapoport H., Nilsson W., J. Org. Chem., **27**, 629 (1962).
53. Несмеянов А. Н., Избранные труды, т. III, Изд-во АН СССР, 1959, стр. 364—365.
54. Sosnitsky G., Free Radical Reactions in Preparative Organic Chemistry, The Macmillan Co., New York, 1964, Chap. 2.
55. McKenzie A., Dennler W. S., J. Chem. Soc., **1926**, 1596; Brockmann H. et al., Chem. Ber., **90**, 2302 (1957).
56. Reeve W., Compere E. L., Jr., J. Am. Chem. Soc., **83**, 2755 (1961).
57. LeFave G. M., J. Am. Chem. Soc., **71**, 4148 (1949).
58. Jones R. G., J. Am. Chem. Soc., **69**, 2346 (1947).
59. Stempel G. H., Jr., et al., J. Am. Chem. Soc., **73**, 455 (1951).
60. Fritsch P., Ann. Chem., **296**, 344 (1897).
61. Jones R. G. et al., J. Am. Chem. Soc., **72**, 3539 (1950).
62. Haszeldine R. N., J. Chem. Soc., **1953**, 922.
63. Найдан В. М., Домбровский А. В., ЖОХ, **34**, 1469 (1964).
64. Takeda A. et al., J. Org. Chem., **31**, 616 (1966).
65. Carpino L. A. et al., J. Org. Chem., **31**, 2867 (1966); J. Am. Chem. Soc., **80**, 5796 (1958).
66. Несмеянов А. Н., Фрейдлина Р. Х., Семенов Н. А., Изв. АН СССР, сер. хим., **1955**, стр. 993.
67. Несмеянов А. Н., Фрейдлина Р. Х., Захаркин Л. И., Васильева Е. И., Кост В. Н., Васильева, Т. Т., ЖОХ, **27**, 2418 (1957).
68. Несмеянов А. Н., Кост В. Н., Фрейдлина Р. Х., ДАН СССР, сер. хим., **103**, 1029 (1955).
69. Назаров И. Н., Бергельсон Л. Д., Гунар В. И., Изв. АН СССР, сер. хим., **1958**, стр. 1354.
70. Pearson D. E. et al., J. Med. Chem., **10**, 1078 (1967).
71. Lüttringhaus A., Dirksen H. W., Angew. Chem., Intern. Ed. Engl., **3**, 260 (1964).
72. Hauser C. R. et al., J. Am. Chem. Soc., **66**, 309 (1944).

73. Gershon H. et al., J. Am. Chem. Soc., **76**, 3484 (1954).
74. Dobson N. A., Raphael R. A., J. Chem. Soc., **1958**, 3642.
75. Kissman H. M., Witkop B., [10], J. Am. Chem. Soc., **75**, 1967 (1953).
76. Gortatowski M. J., Armstrong M. D., J. Org. Chem., **22**, 1217 (1957).
77. Влиет Е., Марвел К., Юзех К., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 317.
78. Рид Е., Рухоф Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 406.
79. Марвел К., дю Виньо В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 107.
80. Block R. J., Chem. Rev., **38**, 501 (1946); Ware E., *ibid.*, **46**, 403 (1950).
81. Делофе В., Герперо Т., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 13, стр. 296.
82. Elks J. et al., J. Chem. Soc., **1944**, 629.

Б. ОКИСЛЕНИЕ

Чаще всего в качестве окислителей применяют перманганат калия, бихромат калия (или хромовый ангидрид) и разбавленную азотную кислоту. Преимущество перманганата калия состоит в том, что он не только является сильным окислителем, но и образует в результате реакции нерастворимую двуокись марганца, легко отделяемую от калиевой соли кислоты, растворимой в водной среде. К числу его недостатков следует отнести низкую растворимость в неводной среде и нестабильность, приводящую к выделению кислорода при кипячении в водном растворе или при кипячении с обратным холодильником в растворе пиридина в воде. Эта тенденция усиливается в щелочных растворах [1]. По-видимому, наилучших результатов можно достичь, осуществляя тесный контакт между спиртом и водным раствором перманганата путем энергичного перемешивания при возможно более низкой температуре, хотя в приведенных здесь примерах это и не использовано.

Окисление хромовой кислотой всегда проводят в растворе уксусной кислоты, что иногда создает трудности для выделения продукта реакции. Необходимо разработать метод, позволяющий избежать применения уксусной кислоты. Такой метод, позволяющий осуществить тесный контакт между раствором окислителя и эфирным раствором спирта, применяют для получения кетонов; его можно также приспособить для получения кислот [2].

N-Галогенсукцинимиды при реакции со спиртами образуют сложные эфиры с низкими выходами [3]. В приводимых ниже примерах рассматриваются другие окислители, в том числе кислород, который обладает рядом привлекательных черт, рассмотренных в разд. Б.1 и Б.5.

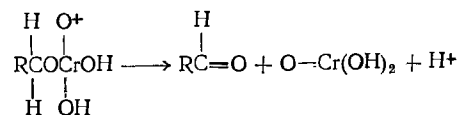
1. ИЗ СПИРТОВ ИЛИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ



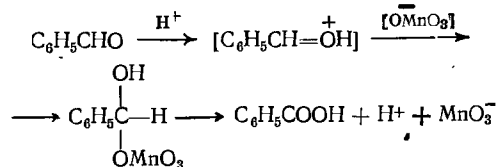
Этот метод синтеза широко применяется для синтеза карбоновых кислот, несмотря на то, что выходы часто бывают невысокими.

Для этой реакции используют обычные окислители, а также кислород в присутствии таких катализаторов, как платина на угле или окись платины [4]. Окись платины иногда находит необычное применение, как показано в примерах в.9 и в.10.

В некоторых случаях удается выделить образующийся в качестве промежуточного соединения альдегид, а в кислых средах иногда получается сложный эфир (пример в.3). Механизмы окисления зависят от природы применяемого окислителя и характера среды. Они настолько разнообразны, что здесь не делается даже попытки их рассмотреть. Приведем лишь один случай [5], когда первичный спирт с бихроматом калия в кислой среде образует алкилхромат, который в присутствии кислых катализаторов дает альдегид

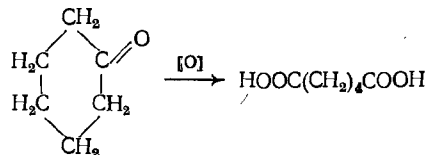


Получающийся альдегид затем аналогичным образом окисляется дальше, возможно, через стадию образования гидрата. В случае окисления бензальдегида в нейтральном или кислом растворе перманганатом калия реакция, по-видимому, протекает через следующие стадии:



Более подробно механизм окисления обсужден в недавно опубликованных работах [6].

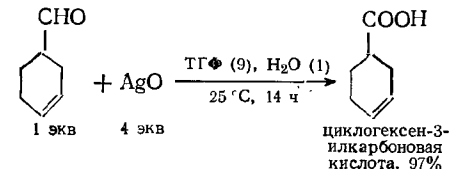
Хотя расщепление алифатических кетонов в результате реакции окисления и не является обычным методом получения кислот, этот процесс применяют с некоторым успехом для превращения циклических кетонов в дикарбоновые кислоты



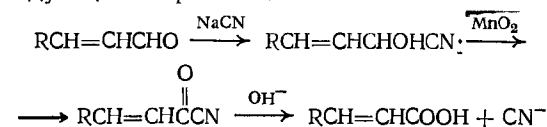
Для окисления таких кетонов или соответствующих спиртов обычно применяют азотную кислоту в присутствии пятиокиси ванадия в качестве катализатора. Эта реакция дает удовлетворительные выходы. Циклические кетоны можно также превратить в двухосновные кислоты

с хорошим или даже отличным выходом при окислении кислородом воздуха в присутствии едкого кали, растворенного в гексаметилофосфамиде [7]. В этих же условиях из ацетофенона образуется бензойная кислота.

Разносторонним окислителем, осуществляющим превращение спиртов, альдегидов или α -аминокислот в кислоты, является окись серебра [8]. Преимущество окиси серебра — в ее способности окислять ненасыщенные альдегиды в ненасыщенные кислоты с сохранением олефиновой двойной связи [9].



Окисление сопряженных ненасыщенных альдегидов лучше всего проводить цианидом щелочного металла. В этом случае реакция протекает следующим образом [9]:



В некоторых случаях альдегиды можно окислять перекисью водорода (примеры б и в.8).

а) **Получение ди-*трет*-бутилуксусной кислоты.** К раствору 86,5 г 2,2-ди-*трет*-бутилэтанола в 270 мл смеси серной и уксусной кислот (50 мл концентрированной H_2SO_4 , 100 мл воды и 500 мл уксусной кислоты) при перемешивании добавляют 240 мл раствора хромовой кислоты (125 г хромовой кислоты и 125 мл воды, разбавленных до 500 мл уксусной кислотой) в течение 1,5 ч. После стояния в течение ночи смесь нагревают на паровой бане 1 ч и добавляют 300 мл воды. Образующееся при этом органическое соединение экстрагируют смесью эфира и бензола и выделяют обычным образом; выход 35,5 г. В результате повторного окисления нейтральной фракции получают еще 41,1 г вещества; таким образом, общий выход составляет 76,6 г (82%), т. пл. 72—74 °С. Дополнительная очистка при помощи низкотемпературной кристаллизации и возгонки в вакууме повышает температуру кипения до 80,5—81,5 °С [10].

б) **Получение глутаровой кислоты.** 267 г альдегида 3,4-дигидро-1,2-пиран-2-карбоновой кислоты гидролизуют 560 г 0,0216 н. серной кислоты в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Серную кислоту нейтрализуют избытком карбоната кальция и сульфат кальция отфильтровывают. Полученный фильтрат содержит α -оксидипиновый альдегид (около 90%). К фильтрату через равные промежутки времени в течение 48 ч добавляют шестью порциями 840 г

30%-ной перекиси водорода. Затем смесь нагревают до 80 °С еще в течение 8 ч, после чего отгоняют растворитель в вакууме водоструйного насоса. Глутаровую кислоту получают в виде белого твердого вещества с выходом 89% [11].

в) Другие примеры получения кислот из спиртов. 1) *Лауриновая кислота* (96% из додецилового спирта при проведении реакции в малых масштабах при действии кислорода воздуха в присутствии окиси платины) [12].

2) *10-Фторкаприновая кислота* (93% из соответствующего спирта при взаимодействии с трехокисью хрома в уксусной кислоте) [13].

3) *н-Бутиловый эфир н-масляной кислоты* (41—47% из *н*-бутилового спирта, бихромата натрия и серной кислоты [14]; при окислении спиртов часто приходится сталкиваться с образованием соответствующего сложного эфира).

4) *Адипиновая кислота* (72% из циклогексанола и азотной кислоты) [15].

5) *Изомасляная кислота или другие жирные кислоты* (применяют перманганат калия при комнатной температуре) [16].

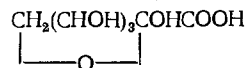
6) *δ-Бензоилвалериановая кислота* (81% из 1-фенилциклогексанола-1 [17] по общему методу окисления циклических третичных спиртов до кетокислот трехокисью хрома в уксусной кислоте).

7) *β-Хлорпропионовая кислота* (78—79% из триметиленхлоргидрина при действии азотной кислоты) [18].

8) *Оксibenзойные кислоты из оксibenзальдегидов* (количественное превращение при действии перекиси водорода в ацетоне [19]; оксальдегиды можно получить по реакции Реймера — Тимана).

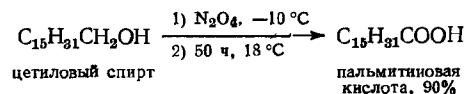
9) *Триметилолуксусная кислота* (50% из 30 г пентаэритрита, 20 г 10%-ной платины на активированном угле и кислорода при постепенном добавлении водного раствора бикарбоната натрия при 35 °С) [20].

10) *2-Кето-L-гулоновая кислота* (62% из L-сорбозы, 5%-ной



платины на активированном угле, NaHCO_3 , воды и кислорода; получаемое соединение легко может перегруппировываться, давая аскорбиновую кислоту) [21].

11) *Пальмитиновая кислота* [22]

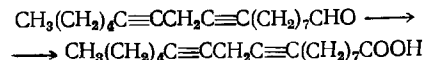


г) Другие примеры получения кислот из карбонильных соединений. 1) *β-Хлорпропионовая кислота* (60—65% из акролеина через β-хлорпропионовый альдегид; окислителем служит азотная кислота) [23].

2) *н-Энантовая кислота* (85—90% из соответствующего альдегида и кислого раствора перманганата калия) [24].

3) *Пиперониловая кислота* (78—84% из пиперонала и щелочного раствора перманганата калия) [25].

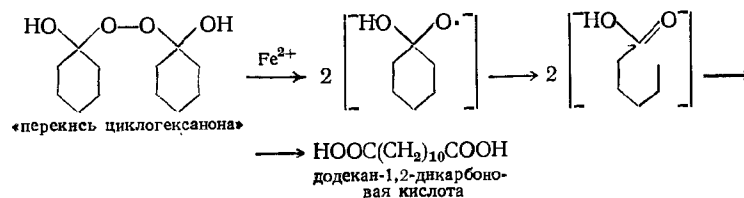
4) *Δ^{9,12}-Стеарадионовая кислота* (выход сырого продукта 78%



при окислении соответствующего альдегида нитратом серебра в атмосфере азота с последующим добавлением едкого натра) [26].

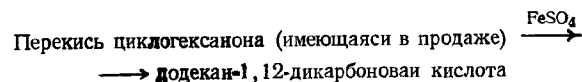
5) *Тиофен-3-карбоновая кислота* (95—97% из соответствующего альдегида при добавлении его небольшими порциями к охлаждаемому в ледяной бане щелочному раствору нитрата серебра) [27].

2. ИЗ ПЕРЕКИСЕЙ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ



Перекиси карбонильных соединений получают окислением спиртов или действием перекиси водорода на кетоны. Некоторые из них имеются в продаже. Как показывает приведенный ниже пример, имеются сведения о многообещающем процессе димеризации этих перекисей, приводящем к образованию кислот. Хотя этот пример является единичным, он заставляет задуматься по поводу механизма происходящей реакции.

а) *Получение додекан-1,12-дикарбоновой кислоты.* 72,3 г



твердого гептагидрата сульфата железа(II) в атмосфере азота растворяют в 700 мл метилового спирта, из которого удален воздух. К этому раствору при комнатной температуре при перемешивании добавляют по каплям в течение 5 мин 24,6 г перекиси циклогексанола в 300 мл метилового спирта; pH смеси доводят до 11, метиловый спирт отгоняют, а остаток омыляют в течение 1 ч. Охлажденную смесь фильтруют и фильтрат подкисляют, получая при этом сырую додекан-1,12-дикарбоновую кислоту, т. пл. 125—126,5 °С (52%) [28].

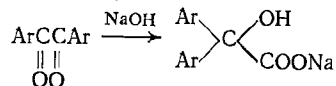
3. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЕЙСТВИЕМ ЩЕЛОЧИ (РЕАКЦИЯ КАННИЦАРО)



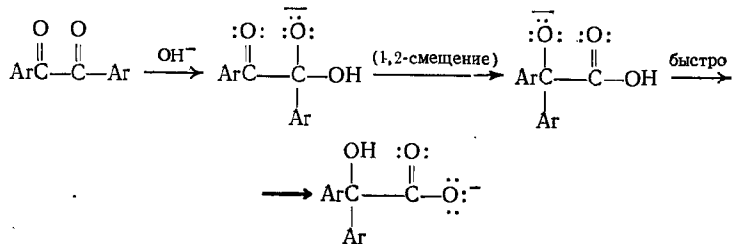
Этот метод синтеза уже был рассмотрен в гл. 4 «Спирты», разд. В.4.

а) Получение *m*-бромбензойной кислоты (96% из *m*-бромбензальдегида) [29].

4. ИЗ БЕНЗИЛОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЩЕЛОЧИ (БЕНЗИЛОВАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА)



Этот метод синтеза — наиболее общий метод получения бензиловых кислот [30]. Иногда его применяют и к алифатическим [31] и алициклическим [32] дикетонам. Эта реакция применима к бензоинам, которые можно превратить в бензиловую кислоту через бензил [33], а также к α -кетоальдегидам и другим соединениям аналогичного типа [34]. Механизм этой реакции можно представить следующим образом:



Выходы при этой реакции обычно хорошие.

Аналогичная перегруппировка происходит при взаимодействии раствора бензила в безводном бензоле с раствором *трет*-бутилата калия в *трет*-бутиловом спирте, приводя к образованию эфира бензиловой кислоты с выходом 93% [35]. При применении метилата натрия образуется метиловый эфир бензиловой кислоты, выход которого гораздо меньше.

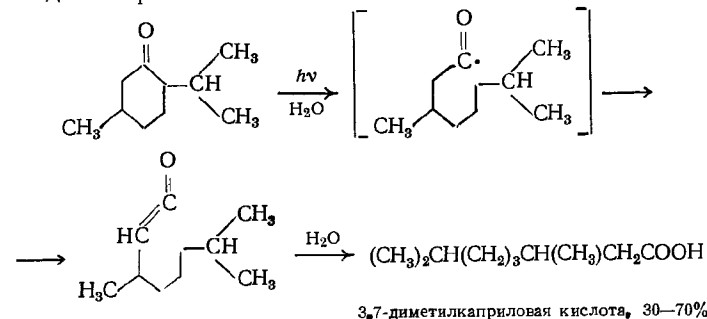
а) Получение бензиловой кислоты (84—90% из бензальдегида) [33].

б) Получение 2,2'-диметоксibenзиловой кислоты (89% из *o*-анизола) [36].

5. ИЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТОНОВ И НЕКОТОРЫХ ФЕНОЛОВ ПРИ ФОТОХИМИЧЕСКОМ ОКИСЛЕНИИ

В недавно опубликованном обзоре [37] описаны превращения многих циклических кетонов в кислоты с открытой цепью, происходящие при фотохимической активации. Это превращение протекает

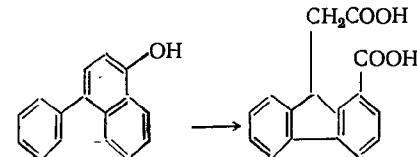
через стадию образования кетена [38]



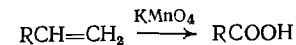
Таким путем синтезируют кислоты не только из циклоалканонов, но также из терпенов и стероидных кетонов. Эта реакция напоминает реакцию Канницаро в том отношении, что она включает стадию внутреннего окисления — восстановления.

Как показывает пример а, некоторые фенолы окисляются в результате фотохимической реакции.

а) Получение 1-карбокси-9-флуоренилуксусной кислоты (82% из 3-оксифлуорантрена в 1 н. растворе едкого натра при облучении ультрафиолетовым светом в течение 14 дней) [39].



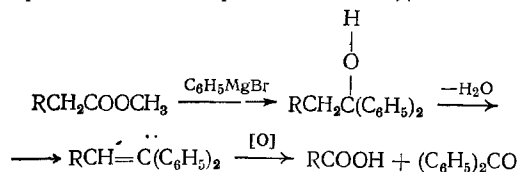
6. ИЗ АЛКЕНОВ



Этот метод довольно часто применяют для определения структуры, а для получения карбоновых кислот его применяют не столь широко. В литературе можно найти несколько примеров окисления олефинов щелочным раствором перманганата калия, который обычно используется в качестве окислителя. Как и во многих других реакциях окисления, выходы часто невелики. В результате этой реакции получается ряд продуктов, большинство из которых в присутствии сильного окислителя претерпевает дальнейшее изменение. Это прежде всего относится к эпокси или гликолю, который расщепляется с образованием альдегида, который затем окисляется до карбоновой кислоты.

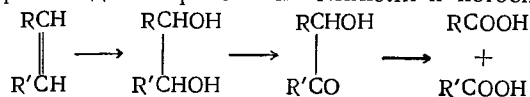
Получение соединений, меченных изотопами, часто включает превращение какой-либо кислоты с разложением, в результате чего образуется более низкомолекулярный гомолог. Существует несколько

ко способов такого превращения [40]. Лучше всего известен классический метод разложения Барбье — Виланда

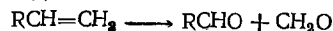


Недавно этот метод был применен для получения ряда монофторалкановых кислот [41]; см. также пример 6.3. Также, если не более, эффективны при получении изотопозамещенных соединений и другие методы разложения: бекмановская перегруппировка второго рода α -кетоксима, особенно перегруппировка, приводящая к превращению RCH_2COOH в RCOOH с общим выходом 50—75% (разд. Ж.3), и расщепление по Варрентраппу ненасыщенной кислоты, особенно превращение $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ в RCOOH с общим выходом около 50% (разд. Д.2).

Для окисления олефинов весьма эффективен следующий реагент, применение которого позволяет добиться лучших результатов, при разложении по Барбье — Виланду. Метапериодат натрия в присутствии перманганата калия, служащего катализатором, быстро расщепляет олефиновую двойную связь при 25 °С [42—44]. При этом ди- или тризамещенные олефины образуют карбоновые кислоты, вероятно, через стадию образования гликоля и кетоспирта

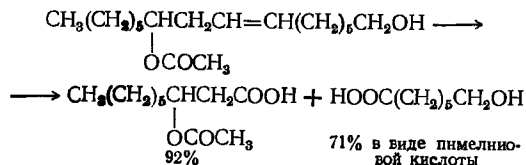


В случае олефинов с концевой двойной связью образуется формальдегид с высоким выходом



а олефины, содержащие изопропилиденную группу, могут давать ацетон с количественным выходом.

Этот метод полезен для определения положения двойной связи в ненасыщенных природных соединениях. Необходимого pH можно достигнуть при помощи карбоната калия, а нерастворимые в воде соединения можно растворить в *трет*-бутиловом спирте, пиридине или диоксане. Приведем пример: структура полового аттрактанта непарного шелкопряда была установлена путем разложения его до 3-ацетоксипеларгоновой кислоты и 7-оксизантоновой кислоты [45]



Интересный вариант реагента, состоящего из периодата и перманганата, представляет реагент, состоящий из периодата и четырехоксида рутения, применяемый для разложения по Барбье — Виланду [46]; см. также пример 6.3.

Показано, что под действием смеси димера окиси азота N_2O_4 и азотной кислоты *трет*-бутиловый спирт, по-видимому, через олефин превращается в α -оксизомасляную кислоту (пример 6.4). Неизвестно, является ли эта реакция общей для алкенов с концевой двойной связью.

а) Получение 4-ацетамидохинолиновой кислоты. 1) 4-Ацетамидо-2-стирилхинолин. 1 моль 4-аминохинолина, 3 моля уксусного ангидрида и 3 моля бензальдегида нагревают в течение 3 ч до 155—160 °С. Избыток альдегида удаляют отгонкой с паром, а остающееся твердое вещество измельчают под слоем метилового спирта и кристаллизуют из 67%-ного раствора этилового спирта, в результате получают 91% продукта с т. пл. 199,5 °С.

2) 4-Ацетамидохинолиновая кислота. 4,6 г стиралхинолина в 32 мл пиридина и 6,5 мл воды перемешивают, добавляя при этом 6,7 г KMnO_4 в течение 1 ч при температуре 18—20 °С. Время от времени добавляют воду для того, чтобы смесь оставалась жидкой (общее количество добавляемой воды 20 мл), и продолжают перемешивание в течение 30 мин. После подкисления (индикатор — бумажка, пропитанная раствором конго) и обесцвечивания NaHSO_3 выпадающую в осадок кислоту очищают обычным образом, в результате чего получают соединение (82%) с т. пл. 237 °С [47].

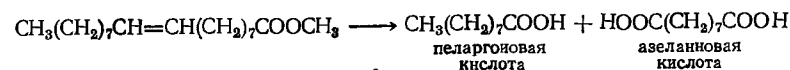
б) Другие примеры. 1) Азелаиновая кислота (32—36% из касторового масла и перманганата калия) [48].

2) α,β,β -Трихлордифторпропионовая кислота (74% из 1,3,4,4-тетрахлортетрафторбутена-1 и перманганата калия) [49].

3) Норлитохолевая кислота [80% по реакции Барбье — Виланда при разложении литохолевой (3-оксихолановой) кислоты под действием метапериодата натрия и каталитических количеств двуокиси рутения] [50].

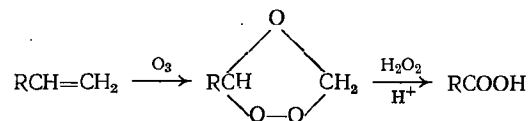
4) α -Оксизомасляная кислота (52% из *трет*-бутилового спирта, вероятно, через стадию образования олефина, действием димера окиси азота и азотной кислоты при 65 °С) [51].

5) Азелаиновая и пеларгоновая кислоты (количественные выходы



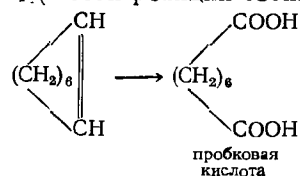
из метилового эфира олеиновой кислоты и карбоната калия в 30%-ном растворе *трет*-бутилового спирта при окислении раствором метапериодата натрия, содержащим следы перманганата калия) [44].

7. ИЗ АЛКЕНОВ И АЛКИНОВ ЧЕРЕЗ ОЗОНИД



Хотя эту реакцию издавна применяют для установления местоположения кратной связи в алкенах и алкинах, ее используют также и как метод синтеза кислот. В 1940 г. был опубликован обзор, посвященный этой реакции [52]. Озониды — довольно стабильные соединения, кроме тех случаев, когда они получают из соединений с высокой степенью ненасыщенности. При синтезе кислот в настоящее время общепринятым стало применение после озонирования перекиси водорода для того, чтобы окисление было действительно полным. При этой реакции часто получают весьма удовлетворительные выходы.

Недавно было осуществлено одностадийное превращение циклоолефинов в виде эмульсии с водно-щелочным раствором перекиси водорода в α,ω -алкандикарбоновые кислоты, происходящее обычно с выходом 60—80% [53] (в этой реакции озонид не участвует)



а) Получение 3-пиридилуксусной кислоты. 0,01 моля 3-аллилпиридина растворяют в 3 мл воды при добавлении 4,5 мл примерно 3 н. HCl. Через раствор пропускают слабый ток озона, охлаждая раствор водой; теоретическое количество озона поглощается через 45 мин. Затем для полноты окисления образовавшихся альдегидов в карбоновые кислоты добавляют 2 мл 30%-ной перекиси водорода. Продуктом реакции является получаемый почти с количественным выходом после высушивания в вакуум-эксикаторе хлоргидрат 3-пиридилуксусной кислоты. После перекристаллизации он плавится при 153—154 °C [54].

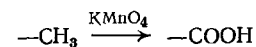
б) Другие примеры. 1) 5-Формил-4-фенантренкарбоновая кислота (32—38% из пирена в диметилформамиде и озона) [55].

2) Бензоилгликолевая кислота (73% из дибензоата бутин-2-диола-1,4 и озона) [56].

3) Азелаиновая кислота (81% из октадецин-9-дикарбоновой-1,18 кислоты) [57].

4) Пробковая кислота [63% из смеси циклооктена, какого-нибудь эмульгатора (полиоксипропилированного лаурилового спирта), перекиси натрия и 30%-ной перекиси водорода при пропускании через эту смесь озона при 5 °C] [53].

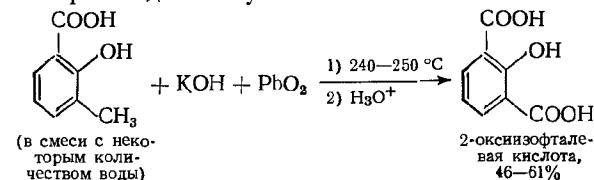
8. ИЗ АЛКИЛАРЕНОВ, ГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЛИ ФЕНОЛОВ



Алкильные группы в карбоциклических системах окисляются до карбоксильных групп, как обычно. Для этой цели применяют самые различные окислители, хотя чаще всего используют перманганат калия или бихромат натрия в кислом растворе. Для окисления некоторых гетероциклических систем, таких, например, как 2- и 4-алкилзамещенные пиридины или хинолины, можно применять двуокись селена (в значительном количестве для того, чтобы подавить образование альдегида) или кислород в присутствии *трет*-бутилата калия в диметилформамиде [58]. Для тех алкиларенов, которые окисляются с трудом, а таких немало, превращение в кислоту происходит более эффективно при первоначальном бромировании с образованием бромистого бензила с последующим окислением его щелочным раствором перманганата калия.

Необычным окислителем оказался водный раствор бихромата натрия при высоких температурах и давлении, развивающемся в ходе реакции, что приводит к образованию из алкиларенов кислот с концевыми кислотными группами (пример в.4). Этот реагент — очень хороший окислитель для окисления алкильных групп, присоединенных к полициклическим углеводородам (пример в.5) [59]. Следует упомянуть также о специфическом окислении боковых цепей фтортолуолов или ксилолов разбавленной азотной кислотой (пример в.6).

Окислить какой-нибудь алкилфенол до оксибензойной кислоты в обычных условиях невозможно вследствие легкости окисления кольца. Однако при помощи такого специфического реагента, как двуокись свинца, все-таки удастся осуществить такое окисление, по крайней мере в одном случае [60]:



а) Получение *о*-хлорбензойной кислоты (76—78% в расчете на прореагировавший *о*-хлортолуол) [61].

б) Получение *п*-ацетилбензойной кислоты. Через колонку, содержащую 60 г *п*-метилацетофенона и 0,01 г никелевой соли бензойной кислоты, при 115—120 °C в течение 56 ч пропускают воздух со скоростью 0,8 л/мин. Выход выделяемой после проведения реакции кислоты составляет 28,5 г (70% в расчете на израсходованный кетон), т. пл. 205—206 °C. Если бы кислород лучше растворялся в органических средах, окисление кислородом воздуха применялось бы гораздо чаще. Давление помогает увеличить растворимость [62].

в) Другие примеры. 1) *Изофталевая кислота* (89% из *м*-ксилола и водного раствора сульфата аммония при 325 °С в автоклаве) [63].

2) *n*-(Трифенилсилил)бензойная кислота [81% из трифенил-(*n*-толил)силана и трехокиси хрома в смеси уксусного ангидрида с уксусной кислотой и небольшим количеством серной кислоты] [64].

3) 2-(β,β,β-Трихлорэтил)-4-хлорбензойная кислота (93% из 2-трихлорэтил-4-хлортолуола, бихромата натрия и серной кислоты в уксусной кислоте) [65].

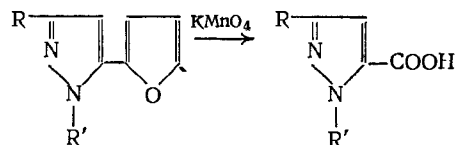
4) *Фенилуксусная кислота* (96% из этилбензола, бихромата натрия и воды при 275 °С в автоклаве [66]; эта реакция удивительна в том отношении, что получается продукт окисления концевого углеродного атома; атака при этом может происходить по α-углеродному атому с образованием сложного эфира хромовой кислоты, который затем изомеризуется).

5) *Нафталин-2,3-дикарбоновая кислота* (87—93% из 2,3-диметилнафталина, бихромата натрия и воды при 250 °С в автоклаве) [67].

6) 4-Фтор-2-нитробензойная кислота (69% из 4-фтор-2-нитротолуола и 15%-ного водного раствора азотной кислоты при 190 °С в течение 5 ч под давлением) [68].

7) *Изоникотиновая кислота* (61% из 4-пиколина и *трет*-бутилата калия в диметилформамиде под давлением кислорода 4 атм в аппарате Парра при комнатной температуре в течение 10 мин; чтобы подавить окисление диметилформамида, добавляют *трет*-бутиловый спирт [58]; для проведения этой реакции при атмосферном давлении и повышенных температурах рекомендуется применять гексаметилфосфамид как растворитель, стабильный по отношению к кислороду) [69].

9. ИЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ФУРАНОВ



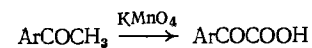
В литературе описано несколько случаев, когда карбоновые кислоты получали с удовлетворительными выходами при раскрытии фуранового кольца под действием перманганата калия. Так, например, диметилэтилуксусная кислота и 1-метил-1-циклогексанкарбоновая кислота были получены из соответствующего фурана [70]. Позднее 1-бензил-3-метилпиразол-5-карбоновая кислота была синтезирована окислением 5-фурил-1-бензил-3-метилпиразола [71].

а) *Получение диметилэтилуксусной кислоты*. 9 г 5-*трет*-амилфуран-2-карбоновой кислоты растворяют в растворе 18 г едкого кали в 180 г воды при интенсивном перемешивании и к охлажден-

ному раствору медленно добавляют по каплям раствор 35 г перманганата калия в 600 г воды. После добавления требуемого количества перманганата раствор приобретает не исчезающую окраску. После этого при встряхивании и охлаждении до 10 °С добавляют серную кислоту (1 : 2) до получения сильноокислой реакции по конго и для разрушения присутствующей щавелевой кислоты продолжают перемешивание в течение 0,25 ч. Затем по каплям добавляют бисульфит натрия до полного растворения двуокиси марганца, а избыток двуокиси серы удаляют добавлением раствора перманганата до тех пор, пока раствор не окрасится в коричневый цвет. Диметилэтилуксусную кислоту отгоняют с паром, экстрагируют эфиром и перегоняют в вакууме. Выход 4 г (79%), т. кип. 79—81 °С/11 мм [70].

б) *Получение пиразолкарбоновых кислот* (обычно 70—80% из фурилпиразолов) [71].

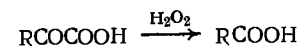
10. ИЗ АРИЛМЕТИЛКЕТОНОВ (ПРЕВРАЩЕНИЕ ИХ В α-КЕТОКИСЛОТЫ)



Эту реакцию необходимо проводить в мягких условиях, чтобы предотвратить дальнейшее окисление до бензойной кислоты. Этот метод особенно применим для окисления кетонов с высокой температурой плавления в гомогенном пиридиновом растворе, причем окислителем служит перманганат калия. Выходы всегда получаются лишь посредственные [72].

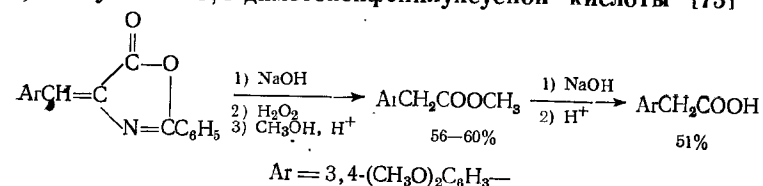
а) *Получение фталоновой кислоты*. Смесь растворов 1 г едкого кали в 100 мл воды и 1,75 г 2-ацетилбензойной кислоты в 150 мл пиридина обрабатывают постепенно в течение 2 ч 4,75 г перманганата калия в 400 мл воды при 10—15 °С при перемешивании и охлаждении. После непродолжительного стояния избыток перманганата разрушают, добавляя минимальное количество сульфата натрия, и отфильтровывают двуокись марганца. Фильтрат подкисляют соляной кислотой и непрерывно экстрагируют эфиром в течение 6 ч. При отгонке эфира от эфирного экстракта получается масло, которое кристаллизуется. В результате экстракции кристаллов хлороформом в раствор переходит фталоновая кислота, выход которой составляет 0,94 г (45%), т. пл. 142 °С. Нерастворимая в хлороформе часть состоит из *о*-фталевой кислоты [72].

11. ИЗ α-КЕТОКИСЛОТ



В отдельных случаях эту реакцию применяют для окисления α-кетокислот в карбоновые кислоты 30%-ной перекисью водорода в присутствии щелочи. Во многих случаях соответствующую α-кетокарбоновую кислоту получают в виде сложного эфира, замещая активный водород действием диэтилоксалата и метилата натрия.

а) Получение 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты [73]



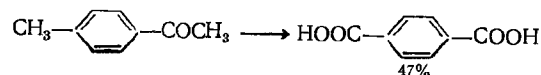
б) Получение 9-флуоренкарбоновой кислоты (76% из флуорена в результате конденсации с диметилалксалатом и 2 экв метилата калия, гидролиза и действия на кетокислоту перекисью водорода) [74].

12. ИЗ МЕТИЛКЕТОНОВ И β-ДИКЕТОНОВ

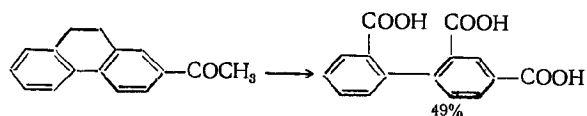
Взаимодействие с галогеном и щелочью (галоформная реакция). Во многих случаях этот метод

$$\text{RCOCH}_3 \xrightarrow[\text{NaOH}]{\text{X}_2} \text{RCOX}_3 \xrightarrow{\text{NaOH}} \text{RCOONa} + \text{CHX}_3$$

синтеза дает возможность удовлетворительно осуществить превращение ацетильной группы в карбоксильную. Для проведения этой реакции применяют различные комбинации хлора или брома и едкого натра или едкого кали, соответствующие гипогалогениты, или даже отбеливатели, имеющиеся в продаже. Если метилкетон не растворяется в воде, проведение реакции облегчается при интенсивном перемешивании и добавлении небольшого количества детергента. Следует избегать присутствия избытка хлора в гипогалогенной кислоте [75]. Можно использовать алкилкетон с большим, чем метил, алкилом при наличии двух водородных атомов в α-положении [76]. Окислению подвергаются также метиленовые и метильные группы, присоединенные к ароматическому кольцу, если это кольцо содержит ацетильную группу, которая тоже окисляется до карбоксильной группы [77]. Так, из *n*-метилацетофенона образуется терефталевая кислота

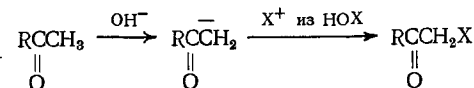


а из 2-ацетил-9,10-дигидрофенантрена — 2,2'-трикарбоксидифенил при pH 12–13

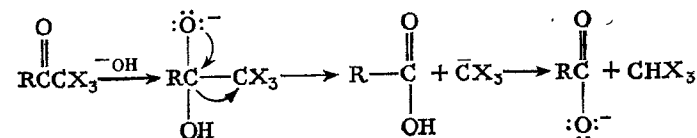


Механизм этой многостадийной реакции включает первоначальное удаление водородного атома, находящегося в α-положении,

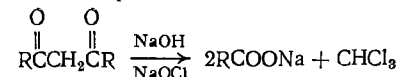
ионом гидроксила с последующей электрофильной атакой положительно заряженного иона галогена гипогалогенита



Электроноакцепторные свойства галогена повышают способность α-водородных атомов к замещению. Это приводит к тому, что происходит замещение галогеном у одного и того же атома углерода до тех пор, пока не получится RCOCH₃. Это соединение подвергается затем нуклеофильной атаке со стороны иона гидроксила, давая анион, расщепляющийся с образованием кислоты и соответствующего галоформа

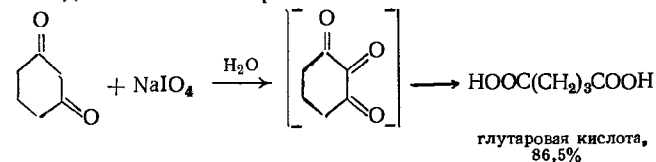


Под действием гипогалогенитов превращаются в кислоты не только метилкетоны, но также и такие соединения, которые при расщеплении образуют метилкетоны. Таким классом соединений являются β-дикетоны. В типичных условиях реакции с гипогалогенитами они реагируют следующим образом:



Расщеплению может предшествовать галогенирование.

Этот метод синтеза имеет наибольшее значение при реакции с циклическими дикетонами, когда в результате реакции получают дикислоты, как показано в примере а.2. Превращение 1,3-дикетонов в дикислоты может также происходить под действием водного раствора гидроксида натрия [78]



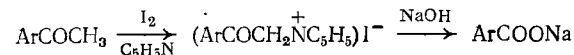
а) Получение β-нафталинкарбоновой кислоты (88% из метил-β-нафтилкетона) [75].

б) Получение β,β-диметилглутаровой кислоты [91–96% из димедона (5,5-диметилциклогександиона-1,3)] [79].

в) Другие примеры. 1) β,β-Диметилакриловая кислота (49–53% из окиси мезитила) [80].

2) 5-н-Бутилпиридин-2-карбоновая кислота (90% из соответствующего этилкетона) [81].

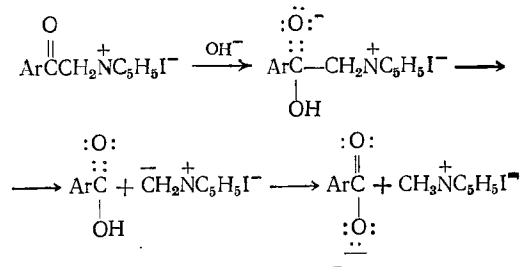
Действие раствора иода в пиридине и щелочи. Этот метод, разработанный Кингом [82], представляет



собой другой способ превращения ацетильной группы в карбоксильную. Его применяют с высокими выходами в тех случаях, когда галоформная реакция не дает удовлетворительных результатов [83, 84].

Механизм этой реакции, по-видимому, в чем-то сходен с механизмом галоформной реакции. Иод в присутствии основания — пиридина — замещает находящийся в α-положении атом водорода,

образуя $\text{ArCCH}_2\text{NC}_5\text{H}_5\text{I}^+$, который атакует ион гидроксила, давая анион, расщепляющийся с образованием соответствующей карбоновой кислоты



а) Получение 1-нафталинкарбоновой кислоты. 1) Иодистый 1-нафтоилметилпиридиний. 0,1 моля иода добавляют к 0,1 моля 1-ацетилнафталина в 30—50 мл пиридина. После нагревания в течение 30 мин на паровой бане раствор оставляют стоять в течение ночи, затем удаляют избыток пиридина и разделяют смесь хлоргидрата пиридина и замещенного иодистого β-кетоалкилпиридиния, используя нерастворимость последнего в воде, метиловом и этиловом спиртах. Очистка путем кристаллизации дает 92% соли пиридиния, т. пл. 219—220 °С.

2) 1-Нафталинкарбоновая кислота. К суспензии 1—5 г замещенного иодистого β-кетоалкилпиридиния в 50—100 мл воды или 50%-ного этилового спирта добавляют 1—3 г едкого натра. После нагревания в течение 1 ч на паровой бане обычным образом отделяют кислые фракции. Выход 90%, т. пл. 160—161 °С [82].

б) Другие примеры. 1) Различные ароматические кислоты (80—90% из соответствующих пиридиниййодидов) [82].

2) Различные оксибензойные кислоты (40—98% из соответствующих пиридиниййодидов) [85].

3) 5-Инданкарбоновая кислота (75% из соответствующего пиридиниййодидов) [83].

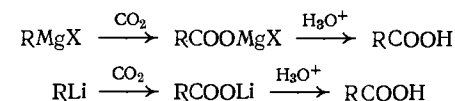
4) 6-Карбоксидегидроабиетиновая кислота (70—80% из соответствующего пиридиниййодидов) [84].

1. Ladbury J. W., Cullis C. F., Chem. Rev., 58, 403 (1958).
2. Brown H. C., Garg C. P., J. Am. Chem. Soc., 83, 2952 (1961).
3. Filler R., Chem. Rev., 63, 21 (1963).
4. Heyns B., Paulsen H., in W. Foerst, «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry, Vol. 2, Academic Press, New York, 1963, p. 303.
5. Noller C. R., Chemistry of Organic Compounds, 3rd ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1965, p. 151.
- 6a. Stewart R., Oxidation Mechanism. Applications to Organic Chemistry, W. A. Benjamin, Inc., New York, 1964.
- 6b. Уотерс У., Механизм окисления органических соединений, изд-во «Мир», 1966.
7. Schriesheim A. et al., J. Org. Chem., 30, 3768 (1965).
8. Clarke T. G. et al., Tetrahedron Letters, 1968, 5685.
9. Corey E. J. et al., J. Am. Chem. Soc., 90, 5616 (1968).
10. Newman M. S. et al., J. Am. Chem. Soc., 82, 2498 (1960).
11. Wallace J. G., Hydrogen Peroxide in Organic Chemistry, E. I. duPont de Nemours Co., 1962, p. 57.
12. Heyns B., Bluzejewicz L., Tetrahedron, 9, 67 (1960).
13. Pattison F. L. M. et al., J. Am. Chem. Soc., 78, 2255 (1956).
14. Робертсон Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 147.
15. Эллис Б., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 15.
16. Хиккинботтом В., Реакции органических соединений, ГОНТИ НКТП, М., 1939, стр. 125.
17. Fieser L. F., Szmuskowicz J., J. Am. Chem. Soc., 70, 3352 (1948).
18. Поулс С., Хэнтерс Э., Хершберг Э., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 490.
19. [11], p. 56.
20. Heyns B., Beck M., Chem. Ber., 89, 1648 (1956).
21. Heyns K., Ann. Chem., 558, 171 (1947).
22. Langenbeck W., Richter M., Chem. Ber., 89, 202 (1956).
23. Мурр Ч., Шо Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 487.
24. Рухф Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 571.
25. Шрайнер Р., Клейдерер Е., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 417.
26. Walborsky H. M. et al., J. Am. Chem. Soc., 73, 2590 (1951).
27. Кампнер Э., Ле-Сюер У., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 69.
28. Brown N. et al., J. Am. Chem. Soc. 77, 1756 (1955).
29. Гейсман Т. А., Органические реакции, ИЛ, М., 1950, сб. 2, стр. 123.
30. Shacklett C. D., Smith H. A., J. Am. Chem. Soc., 75, 2654 (1953).
31. Nicolet B. H., Jurist A. E., J. Am. Chem. Soc., 44, 1136 (1922).
32. Wallach O., Ann. Chem., 414, 296 (1918); 437, 148 (1924).
33. Баллард Д., Дэн В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 88.
34. Астон Дж., Ньюкирк Дж., Дженкинс Д., Дарский Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 322.
35. Doering W. E., von, Urban R. S., J. Am. Chem. Soc., 78, 5938 (1956).
36. Ford-Moore A. H., J. Chem. Soc., 1947, 952.
37. Quinkert G., Angew. Chem., 77, 229 (1965).
38. Schenck G. O., Schaller F., Chem. Ber., 98, 2056 (1965).

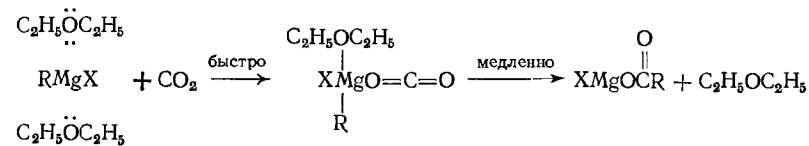
39. Sieglitz A. et al., Chem. Ber., **95**, 3013 (1962).
40. Мэррей А., Уильямс Д. Л., Синтезы органических соединений с изотопами углерода, ИЛ, М., 1961, ч. 1, стр. 19.
41. Pattison F. L. M., Buchanan R. L., Biochem. J., **92**, 100 (1964).
42. Lemieux R. U., Von Rudloff E., Canad. J. Chem., **33**, 1701, 1710 (1955).
43. Von Rudloff E., Canad. J. Chem., **33**, 1714 (1955).
44. Von Rudloff E., Canad. J. Chem., **34**, 1413 (1956).
45. Jacobson M. et al., J. Am. Chem. Soc., **83**, 4819 (1961).
46. Stork G. et al., J. Am. Chem. Soc., **85**, 3419 (1963).
47. Royer R., J. Chem. Soc., **1949**, 1803.
48. Хилл Дж., Мак-Ювен В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 9.
49. Haszeldine R. M., Osborne J. E., J. Chem. Soc., **1955**, 3880.
50. Yanuka Y., Sarel S., Bull. Res. Council Israel, **6A**, 286 (1957) [С. А., **52**, 408 (1958)].
51. SNA M, франц. пат. 1373229, 9, X 1564 [С. А., **62**, 9016 (1965)].
52. Long L., Jr., Chem. Rev., **27**, 437 (1940).
53. Fremery M. I., Fields E. K., J. Org. Chem., **28**, 2537 (1963).
54. Wibaut J. P., Beyerman H. C., Rec. Trav. Chim., **70**, 977 (1951).
55. Дессу Р., Ньюмен М., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 70.
56. Criegee R., Lederer M., Ann. Chem., **583**, 29 (1953).
57. Gensler W. J., Schlein H. N., J. Am. Chem. Soc., **77**, 4846 (1955).
58. Schriesheim H. et al., J. Org. Chem., **28**, 410 (1963).
59. Shechter H. et al., J. Org. Chem., **30**, 1453 (1965).
60. Graebe C., Kraft H., Chem. Ber., **39**, 794 (1906); Todd D., Martell A. E., Org. Syn., **40**, 48 (1960).
61. Кларк Х., Тэйлор Е., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 556.
62. Сергеев П. Г., Сладков А. М., ЖОХ, **27**, 817 (1957).
63. Toland W. G., J. Am. Chem. Soc., **82**, 1911 (1960).
64. Gilman H. et al., J. Am. Chem. Soc., **78**, 1689 (1956).
65. Newman M. S., Wood L. L., Jr., J. Org. Chem., **23**, 1236 (1958).
66. Reitsem R. H., Alphin N. L., J. Org. Chem., **27**, 27 (1962).
67. Friedman L., Org. Syn., **43**, 80 (1963).
68. Valkanas G., Hopff H., J. Chem. Soc., **1963**, 1925, 3475.
69. Wallace T. J., Baron F. A., J. Org. Chem., **30**, 3520 (1965).
70. Reichstein T. et al., Helv. Chim. Acta, **18**, 721 (1935).
71. Терентьев А. П., Грандберг И. И., Сибирякова Д. В., Кост А. Н., ЖОХ, **30**, 2925 (1960).
72. Cymerman-Craig J. et al., Australian J. Chem., **9**, 222 (1956).
73. Снайдер Х., Бек Дж., Айди В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 164.
74. Campbell A., Tucker S. H., J. Chem. Soc., **1949**, 2623.
75. Ньюмен М., Холмс Х., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 351.
76. Levine R., Stephens J. R., J. Am. Chem. Soc., **72**, 1642 (1950).
77. Neiswender D. D., Jr., et al., J. Am. Chem. Soc., **82**, 2876 (1960).
78. Wolfrom M. L., Bobbitt J. M., J. Am. Chem. Soc., **78**, 2489 (1956).
79. Смит В., Мак-Леод Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 172.
80. Смит Л., Причард В., Спиллен Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 182.
81. Hardegger E., Nikles E., Helv. Chim. Acta, **40**, 1016 (1957).
82. King L. C., J. Am. Chem. Soc., **66**, 894 (1944).
83. Arnold R. T. et al., J. Am. Chem. Soc., **72**, 4193 (1950).
84. Pratt Y. T., J. Am. Chem. Soc., **73**, 3803 (1951).
85. King L. C. et al., J. Am. Chem. Soc., **67**, 2089 (1945).

В. КАРБОКСИЛИРОВАНИЕ И КАРБОКСИМЕТИЛИРОВАНИЕ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

1. КАРБОКСИЛИРОВАНИЕ



Для получения карбоновых кислот широко применяют металлоорганические соединения, образующие кислоты с высокими выходами. Наиболее широко используется реактив Гриньяра, однако в последние годы все большее применение находят литийорганические соединения, что, по-видимому, частично обусловлено наличием в продаже простейших литийорганических соединений, применяемых для реакции металлизации. Механизм этой реакции, как показано для реакции с реактивом Гриньяра, включает, вероятно, первоначальную быструю координацию иона магния с атомом кислорода двуокиси углерода с последующей нуклеофильной атакой группы R; скорость последней стадии определяет скорость всей реакции



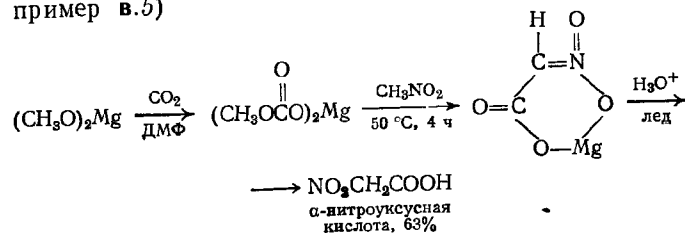
Этот механизм предложен для объяснения поведения кетонов и нитрилов при взаимодействии их с реактивами Гриньяра.

Опубликованы работы, посвященные рассмотрению замещения галогена металлом [1] и реакции металлизации литийорганическими соединениями [2]. Литиевое соединение более реакционно-способно, чем соответствующий реактив Гриньяра, его можно готовить и применять в углеводородном растворителе и с ним менее вероятно образование продуктов восстановления или 1,4-присоединения. К недостаткам литийорганических соединений относится только их более высокая стоимость по сравнению с реактивом Гриньяра, более высокие требования к обезвоживанию реакционной среды и необходимость проведения реакций в атмосфере азота. Как с литийорганическим соединением, так и с реактивом Гриньяра карбоксилирование может идти дальше стадии образования соли кислоты до образования кетона, особенно в том случае, если соль растворима в той среде, в которой проводится реакция [3].

Для успешного проведения синтеза нельзя пользоваться растворителями (эфиром или тетрагидрофураном), хранящимися в лаборатории. Их необходимо или перегонять над алюмогидридом лития непосредственно в колбу, в которой будет проводиться реакция,

или пропускать через колонку, наполненную осушителем дау 812 или окисью алюминия, собирая растворитель после колонки также прямо в реакционный сосуд. До тех пор пока температура сохраняется постоянной или возрастает, пары растворителя покрывают реагенты, однако, если температура снижается, в систему будет засасываться воздух, что можно предотвратить, пропуская медленный ток азота в закрытый реакционный сосуд, в котором реагенты покрыты слоем минерального масла толщиной 5—10 см.

Карбоксилирование алкиллитийгалогенида, полученного из *гем*-дигалогензамещенного, приводит к образованию оксикислоты (пример в.6). Аналогичное взаимодействие симметричного дихлорэтилена приводит к образованию дихлоракриловой кислоты (пример в.7). На олефины можно действовать амилнатрием, а затем двуокисью углерода, что приводит к образованию β , γ -ненасыщенных кислот (пример в.8). Такие кетоны, как 4-*трет*-бутилциклогексанон, можно карбоксилировать с образованием β -кетокислот действием трифенилметилкалия и сухого льда (пример в.10); однако наиболее распространенным реагентом для получения кислот, склонных к декарбоксилированию, является метилкарбонат магния; в этом случае обратной реакции препятствует образование хелата [4] (см. также пример в.5)



а) Получение 2,4,6-триметилбензойной кислоты (86—87% из броммезитилена) [5].

б) Получение 9-фенилфлуорен-9-карбоновой кислоты (80% из 9-фенилфлуорена и *n*-бутиллития) [6].

в) Другие примеры. 1) Получение кислот с использованием реактива Гриньяра (выход 68—86% из галогенпроизводного) [7].

2) Получение кислот с использованием литийорганических соединений [8].

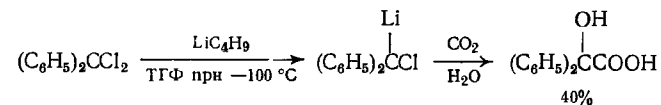
3) Пентахлорбензойная кислота (выход сырого продукта 77% из пентахлорфенилмагниихлорида) [9].

4) 2,5-Дифениладипиновая кислота (смесь мезо- и рацемической форм, 40% при димеризации стирола под действием металлического натрия с последующим карбоксилированием) [10].

5) 3-Карбокси-5-метокситетралон-2 (45% из 5-метокситетралона-2 и метилкарбоната магния в ДМФ) [11].

6) Дифенилгликолевая кислота. Образующийся в качестве промежуточного соединения алкиллитийхлорид стабилен при -100°C ,

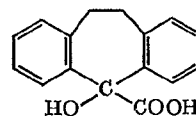
но быстро разлагается при температуре выше -65°C [12].



7) *транс*-1,2-Дихлоракриловая кислота (99% из симметричного *транс*-дихлорэтилена и *n*-бутиллития в ТГФ при -110°C с последующим карбоксилированием) [13].

8) $\Delta^{2,3}$ -Циклогексенилкарбоновая кислота (выход довольно низкий из циклогексена и амилнатрия с последующим карбоксилированием; циклопентен дает циклопентенилкарбоновую кислоту). Ссылки см. в работе [14].

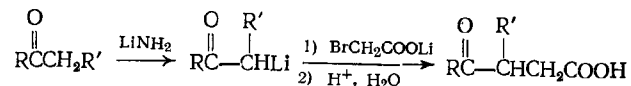
9) 5-Оксибензо-[a,d]-циклогептадиен-5-карбоновая кислота (49% из калийкетил дибензоцикло-[a,d]-гептадиенона-5 и двуокиси углерода) [15].



10) 2-Кето-5-*трет*-бутилциклогексанкарбоновая кислота (89,5% из 4-*трет*-бутилциклогексанона и трифенилметилкалия в абсолютном эфире при выливании на сухой лед в атмосфере азота) [16].

11) β -*трет*-Бутилакриловая кислота (86% из 1-хлор-3,3-диметилбутена-1, получаемого из хлористого *трет*-бутила и хлористого винила и натрия в керосине с последующим присоединением двуокиси углерода) [17].

2. КАРБОКСИМЕТИЛИРОВАНИЕ



Кетоны, имеющие активный атом водорода, могут вступать в реакцию карбоксиметилирования при взаимодействии соответствующего енолята лития с литиевой солью галогенуксусной кислоты. При этом первая стадия — обычное замещение активного водородного атома на металл, а вторая стадия протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$. Литиевая соль данной кислоты получается *in situ* при добавлении 2 экв соответствующего кетона к более чем 3 экв амида лития в жидком аммиаке; после замены аммиака эфиром добавляют 1 экв галогензамещенной кислоты в эфире. Выходы в пяти синтезах составляли от 48 до 76%.

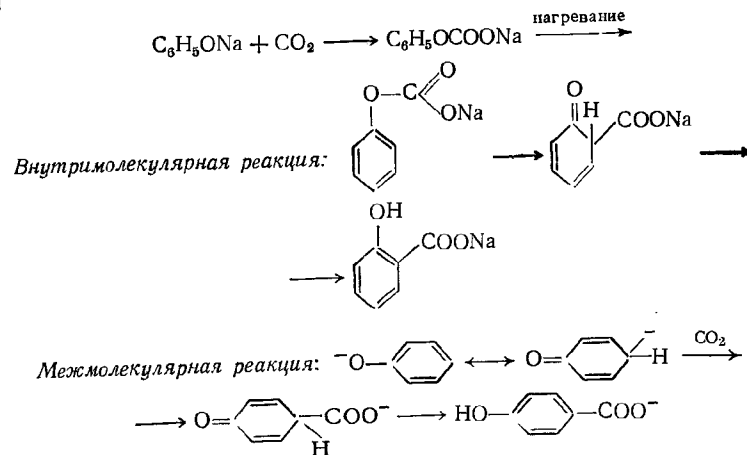
а) Получение 1-кето-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-уксусной кислоты. 2 моля α -тетралона добавляют к 3 молям (плюс 5%-ный

избыток) амида лития в жидком аммиаке, который затем заменяют эфиром; после этого добавляют 1 моль бромуксусной кислоты в эфире. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. Кислоту выделяют, добавляя воду и отделяя щелочной водный слой, который осветляют активированным углем, а затем подкисляют. Выход 76% [18].

б) Получение β -бензонлвалерановой кислоты (60% из бутирофенона) [18].

3. КАРБОКСИЛИРОВАНИЕ СОЛЕЙ ФЕНОЛОВ (РЕАКЦИЯ КОЛЬБЕ)

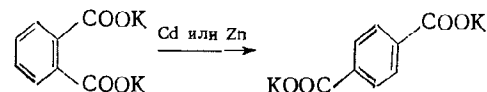
Реакция Кольбе состоит во взаимодействии соли фенола и щелочного металла с двуокисью углерода с образованием оксибензойной кислоты. Модификация этой реакции, предложенная Шмидтом, состоит в применении сравнительно низкой температуры и более длительного времени реакции, что позволяет достичь большей полноты образования фенолкарбоната натрия, который затем с большей или меньшей полнотой может быть превращен в оксикислоту [19]



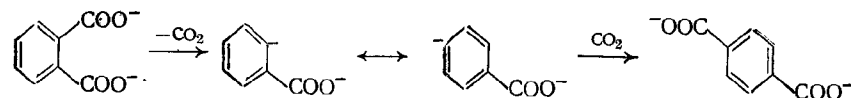
При низкой температуре, по-видимому, преобладает направление, при котором осуществляется внутримолекулярная реакция, хотя она в большой степени обратима. При высокой температуре (и обычно с солями калия) почти количественно может образовываться *пара*-изомер. В этом случае предпочтительным является направление, при котором идет межмолекулярная реакция. Другим примером может служить карбоксилирование натриевой соли β -нафтола. При 150 °C или более низкой температуре образуется натриевая соль 1-карбоксинафтола-2, однако при 200 °C и выше образуется соль 3-карбоксинафтола-2.

а) Получение 2,4-диоксibenзойной (β -резорциновой) кислоты (57—60% из резорцина) [20]. Полиоксibenзолы, например резорцин, чрезвычайно легко превращаются в соответствующие кислоты, такие, как β -резорциловая кислота, просто при пропускании двуокиси углерода через щелочной раствор фенола.

4. ПЕРЕГРУППИРОВКА СОЛЕЙ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (РЕАКЦИЯ ХЕНКЕЛЯ)



Как и соли салициловых кислот со щелочными металлами, которые могут перегруппировываться в аналогичные соли *n*-оксibenзойных кислот, соли дикарбоновых кислот могут перегруппировываться в более симметричные изомеры ([21, 22] и более ранние работы). Неясно, почему происходит таутомерное превращение в этой реакции, однако рассмотрение приведенного ниже уравнения реакции дает возможность понять, зачем нужны высокие температуры.



Наилучшие результаты получаются при проведении реакции при температуре 400—420 °C в отсутствие влаги при давлении 10 атм (хотя реакция идет и при атмосферном давлении) в присутствии кадмия или цинка или их соединений. Таким образом можно осуществить перегруппировку фталевой кислоты в терефталевую, нафталин-1,8-дикарбоновой кислоты в ее 2,6-изомер, дифенил-2,2'-дикарбоновой кислоты в 4,4'-кислоту, а пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты в 2,5-дикарбоновую.

а) Получение терефталевой кислоты. Тщательно перемешанную смесь 1,6 г тонкоизмельченного сухого дикалийфталата и 0,08 г иодистого кадмия нагревают на металлической бане до 415 ± 2 °C в течение 2,5 ч. Получающийся продукт растворяют в 100 мл горячей воды, фильтруют и к кипящему фильтрату добавляют избыток соляной кислоты. Образующийся осадок фильтруют горячим, тщательно промывают горячей водой и высушивают. В результате получают терефталевую кислоту (0,93 г, 85%), диметилвый эфир которой плавится при 140 °C [23].

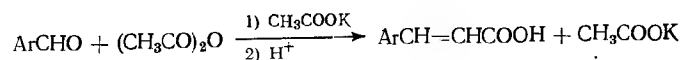
б) Получение нафталин-2,6-дикарбоновой кислоты (57—61% при нагревании 100 г дикалиевой соли нафталин-1,8-дикарбоновой кислоты и 4 г безводного хлористого кадмия в атмосфере CO_2 в автоклаве при перемешивании или встряхивании при температуре 400—430 °C в течение примерно 3 ч с последующим подкислением) [24].

1. Jones R. G., Gilman H., Org. Reactions, 6, 339 (1951).
2. Гильман Г., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 333.
3. Holmberg G. A., Acta Chem. Scand., 6, 1137 (1952).
4. Stiles M., Finkbeiner H. L., J. Am. Chem. Soc., 81, 505 (1959); 85, 616 (1963).
5. Bowen D. M., Org. Syn., Coll. Vol., 3, 553 (1955).
6. Гильман Г., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 361.
7. Гильман Г., Кирби Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1943, сб. 1, стр. 267, 269; Путнамбекер С., Целльнер Э., то же, стр. 400; Гильман Г., Сент-Джон Н., Шульце Ф., то же, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 348.
8. Гильман Г., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 8, стр. 364—369.
9. Pearson D. E., Cowan D., Org. Syn., 44, 78 (1964).
10. Frank C. E. et al., J. Org. Chem., 26, 307 (1961).
11. Pelletier S. W. et al., J. Org. Chem., 31, 1747 (1966).
12. Hoeg D. F. et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 4147 (1965).
13. Köbrich G., Flory K., Tetrahedron Letters, 1964, 1137.
14. Finnegan R. A., McNees R. S., J. Org. Chem., 29, 3234 (1964).
15. Davis M. A. et al., J. Med. Chem., 6, 513 (1963).
16. Sicher J. et al., Collection Czech. Chem. Commun., 26, 847 (1961).
17. Brändström A., Acta Chem. Scand., 13, 610 (1959).
18. Puterbaugh W. H., Readshaw R. L., Chem. Ind. (London), 1959, 255.
19. Lindsey A. S., Jeskey H., Chem. Rev., 57, 583 (1957).
20. Ниренштейн М., Клиббенс Д., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 430.
21. Raesche B., Angew. Chem., 70, 1 (1958).
22. Ogata Y. et al., J. Org. Chem., 27, 3373 (1962).
23. Ogata Y. et al., J. Am. Chem. Soc., 79, 6005 (1957).
24. Реке Б., Ширн Х., Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», 1964, сб. 12, стр. 97.

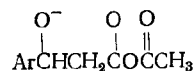
Г. КОНДЕНСАЦИЯ

По реакциям конденсации альдольного типа и типа Кляйзена можно получить α,β -ненасыщенные кислоты, β -окси- и β -кетокислоты.

1. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ И АНГИДРИДОВ (РЕАКЦИЯ ПЕРКИНА)



Этот метод синтеза, которому посвящен обзор [1], — один из самых старых методов получения α,β -ненасыщенных кислот. Карбоксилатный анион соли реагирует с ангидридом, образуя анион ангидрида $-\text{CH}_2\text{COOSCH}_3$, атакующий карбонильный атом углерода альдегида с образованием альдольного аниона



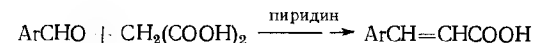
Последний в присутствии кислоты превращается в альдоль, который в свою очередь теряет молекулу воды и гидролизуется с образованием α,β -ненасыщенной кислоты. Такой метод синтеза применим

по существу только к ароматическим альдегидам, алифатическим альдегидам, не имеющим активных атомов водорода, а также к уксусной или монозамещенным уксусным кислотам. В некоторых случаях в качестве щелочного катализатора служит триэтиламин (пример в). В результате реакции с фталидами и фенилуксусной кислотой получают бензальфталиды [2]. Выходы удовлетворительные.

а) Получение 2-фурилакриловой кислоты (65—70% из фурфурола, уксусного ангидрида и свежеплавленного ацетата калия при нагревании до 150 °C в течение 4 ч) [3].

б) Получение *транс*-*о*-нитро- α -фенилкоричной кислоты (71—72% из *о*-нитробензальдегида, фенилуксусной кислоты, уксусного ангидрида и триэтиламина при кипячении с обратным холодильником в течение 15 мин) [4].

2. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ И МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ (РЕАКЦИЯ ДЕНБЕРА)



Этот метод синтеза, также идущий по альдольному механизму (другой механизм см. в работе [5]), представляет собой еще один метод получения α,β -ненасыщенных кислот. В литературе имеются работы, в которых обсуждается этот метод [1, 5, 6]. Этот метод синтеза напоминает реакцию Кнёвенагеля (гл. 14 «Сложные эфиры карбоновых кислот», разд. В.4). Для получения арилиденмалоновых кислот наиболее подходящим катализатором является пиридин или пиридин в смеси с пиперидином (см., однако, работу [7]). В некоторых случаях это видоизменение метода имеет преимущества по сравнению с конденсацией Перкина. Хотя этот способ применим главным образом к альдегидам, он приемлем и для реакции с оксиальдегидами, давая обычно хорошие результаты и занимая сравнительно немного времени. Кроме того, этим способом можно осуществить реакцию с алифатическими альдегидами любого типа. Недавно этот метод был еще немного видоизменен и теперь реакцию проводят, используя лишь небольшое количество пиридина в качестве катализатора и нагревая реагенты на паровой бане в отсутствие спирта [6]. Выходы для ряда замещенных коричных кислот составляют от 31 до 82%.

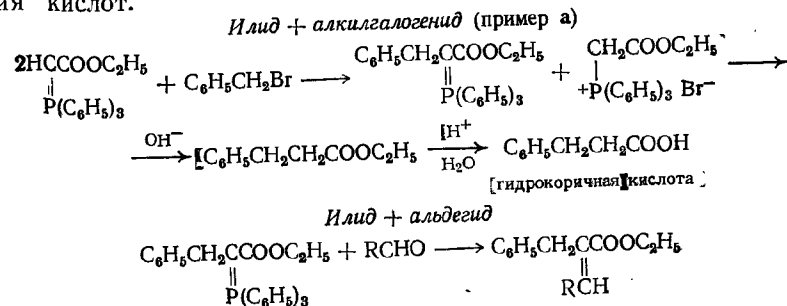
а) Получение 2-фурилакриловой кислоты (91—92% из фурфурола, малоновой кислоты и пиридина) [8].

б) Другие примеры. 1) *м*-Нитрокоричная кислота (75—80% из *м*-нитробензальдегида, малоновой кислоты и пиридина при кипячении с обратным холодильником в 95%-ном этиловом спирте в течение 6—8 ч) [6].

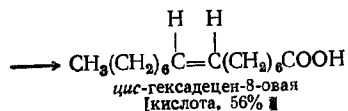
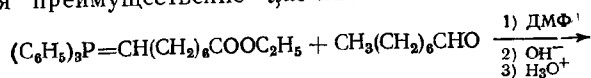
2) Циклогексилиденциануксусная кислота (65—76% из циклогексанона, циануксусной кислоты и ацетата аммония при кипячении с обратным холодильником в бензоле в течение 3 ч) [9].

3. ИЗ ИЛИДОВ (РЕАКЦИЯ ВИТТИГА)

Реакция Виттига уже обсуждалась ранее (гл. 2 «Алкены», разд. Д.2), а здесь приводятся примеры ее применения для получения кислот.



Реакция (карбалкоксиялкилиден)трифенилфосфорана с альдегидами представляет собой эффективный метод синтеза как *цис*-, так и *транс*-ненасыщенных жирных кислот. При проведении конденсации в неполярном растворителе обычно образуется преимущественно *транс*-кислота. В сильнополярном растворителе образуется преимущественно *цис*-кислота [10].



а) Получение гидрокори́чной кислоты. 1) (Бензилкарбэтоксиметил)трифенилфосфоран. 5,0 г (карбэтоксиметил)трифенилфосфорана в абсолютном этилацетате смешивают 1,5 мл бромистого бензила и смесь кипятят в течение 5 ч. Выпадающий в осадок бромидрат исходного соединения (2,69 г, 87%) удаляют фильтрованием. После упаривания фильтрата в вакууме получают 2,80 г (75%) (бензилкарбэтоксиметил)трифенилфосфорана, т. пл. 186—187 °С после нескольких промываний горячим этилацетатом.

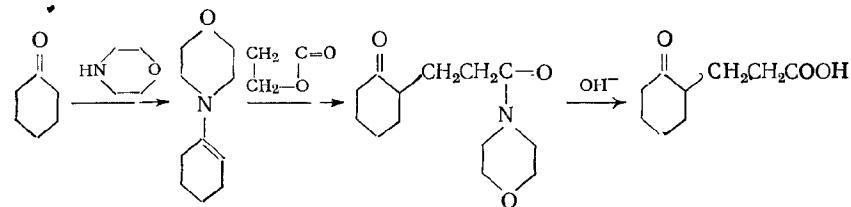
2) Гидрокори́чная кислота. 13,6 г замещенного трифенилфосфорана нагревают с обратным холодильником с 10%-ным воднометанольным раствором едкого кали (отношение $\text{H}_2\text{O} : \text{CH}_3\text{OH}$ составляет 1 : 1) в течение 1 ч. После охлаждения содержимое колбы обрабатывают 10-кратным количеством воды, после чего выпадает осадок окиси трифенилфосфина. После фильтрования и упаривания фильтрата до объема 50—100 мл его подкисляют серной кислотой до pH 1—3. В результате нескольких экстракций эфиром, высушивания над сульфатом магния и испарения растворителя

получают 4,56 г (95%) гидрокори́чной кислоты; температура плавления продукта и смешанной пробы 48 °С.

б) Получение *о*-хлор- α -бензилкори́чной кислоты. 10 г (бензилкарбэтоксиметил)трифенилфосфорана и 3,4 г *о*-хлорбензальдегида в 400 мл абсолютного этилацетата кипятят в течение 24 ч. После омыления и подкисления кислоту экстрагируют эфиром. Выход 4,8 г (75%), т. пл. 122—124 °С [11].

в) Другие примеры. 1) Масляная, аллилуксусная, янтарная и γ -бензилиденмасляная кислоты (66, 52, 99 и 78% соответственно из соответствующим образом замещенных фосфоранов).

2) Бензилиденянтарная, α -бензилкори́чная и α -циннамикори́чная кислоты (40, 42 и 60% соответственно из соответствующих фосфоранов и бензальдегида) [11].

4. ИЗ КЕТОНОВ ЧЕРЕЗ ЕНАМИН И МОРФОЛИД
[РЕАКЦИЯ КАРБОКСИЭТИЛИРОВАНИЯ]

В одной из ранних статей [12] описан метод синтеза (2-кетоциклогексан)-3-пропионовой кислоты. Соответствующий енамин при действии β -пропиолактона, который легко получить из кетена и формальдегида, образует морфолид, который можно гидролизовать, получив при этом кетокислоту. Этот метод синтеза представляет собой новый метод карбоксиэтилирования.

а) Получение (2-кетоциклогексан)-3-пропионовой кислоты. 0,6 моля 1-морфолинциклогексена-1 [13] и 0,4 моля β -пропиолактона в 100 мл хлорбензола кипятят в течение 4 ч при 154—155 °С [12]; при перегонке получают 78 г (83%) соответствующего морфолида, т. кип. 187—188 °С/1 мм; при щелочном гидролизе получают указанную кислоту с выходом 77% [12].

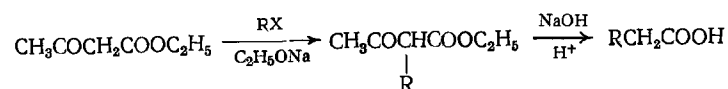
1. Джонсон Дж. Органические реакции. ИЛ., М., 1948, сб. 1, стр. 267.
2. Вейс Р. Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 80.
3. Джонсон Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 455.
4. Де Тар де Лос Ф., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 47.
5. Jones G., Org. Reactions, 15, 204 (1967).
6. Уайли Р., Смит Н., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 51.
7. Boehm T., Grohnwald M., Arch. Pharm., 274, 329 (1936); C. A., 30, 6752 (1936).

8. Раджагопалан С., Раман П., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 456.
9. Коп А., Д'Аддиико А., Уайт Д., Гликман С., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 562.
10. Bergelson L. D., Shemyakin-M. M., Angew. Chem., Intern. Ed. Engl., 3, 250 (1964).
11. Bestman H. J., Schulz H., Chem. Ber., 95, 2921 (1962).
12. Lawesson S.-O., Acta Chem. Scand., 18, 2201 (1964).
13. Хюниг С., Люкке Э., Бреннингс У., Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», 1964, сб. 12, стр. 96.

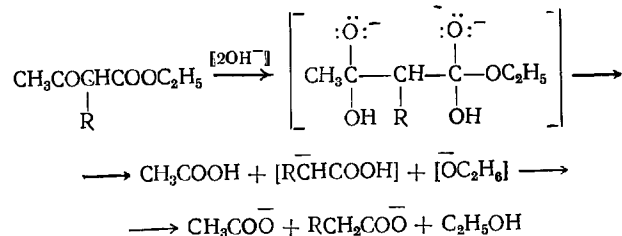
Д. ЩЕЛОЧНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ

Некоторые из этих методов являются сравнительно новыми и весьма полезными способами получения кислот необычной структуры, особенно методы, приведенные в разд. Д.3. В основном они представляют собой реакции, обратные реакциям типа конденсации Кляйзена или альдольной конденсации.

1. ИЗ β -КЕТОЭФИРОВ [СИНТЕЗЫ С АЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ]

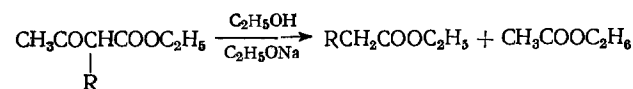


Первая стадия этой реакции — С-алкилирование алкилгалогенидом аниона натриевой соли ацетоуксусного эфира, представляющего собой резонансный гибрид. Последняя стадия рассматриваемого механизма по существу представляет собой реакцию, обратную кляйзеневской конденсации сложного эфира в том отношении, что расщепление происходит с образованием анионов двух кислот

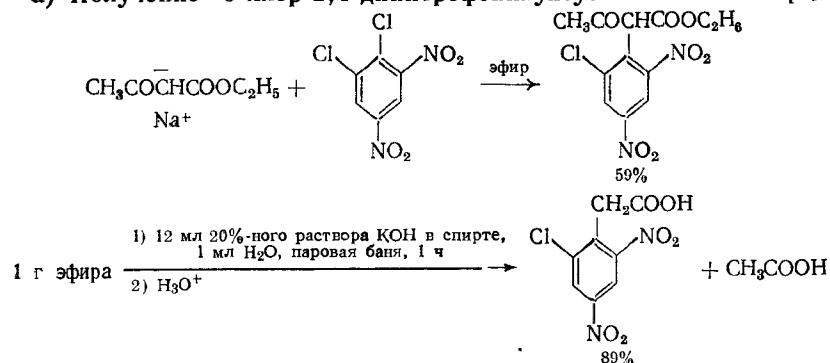


Применяемый в конце этой реакции щелочной гидролиз приводит также к образованию кетонов, несмотря на то, что применяют сильные щелочи, поэтому выходы часто получаются недостаточно хорошими. Однако в настоящее время разработан метод, позволяющий уменьшить образование кетонов. По этому методу реакцию проводят в избытке абсолютного этилового спирта в присутствии лишь

следов этилата натрия, служащего катализатором, и с непрерывной отгонкой этилацетата по мере его образования [1]

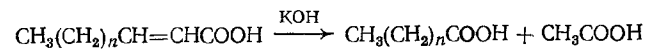


а) Получение 6-хлор-2,4-динитрофенилуксусной кислоты [2]

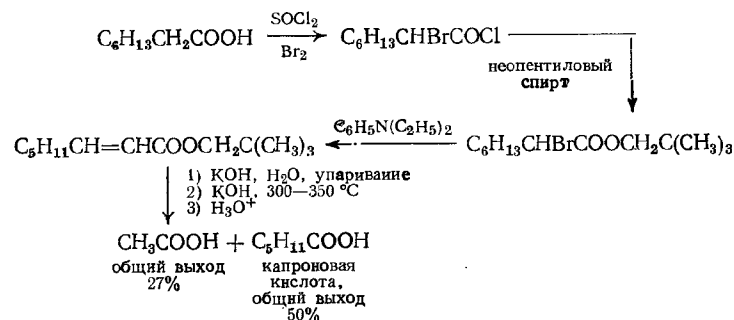


б) Получение метилэтилуксусной кислоты (60% из метилэтил-ацетоуксусного эфира) [3].

2. ИЗ НЕНАСЫЩЕННЫХ КИСЛОТ [РЕАКЦИЯ ВАРЕНТРАППА]



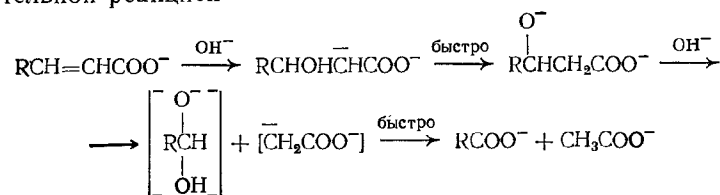
При проведении реакции в инертной атмосфере получаются вполне удовлетворительные выходы, несмотря на то, что реакция проводится при высоких температурах. Этот метод применяют для синтеза соединений, меченных изотопами, при котором кислота разлагается с выделением двух атомов углерода [4]



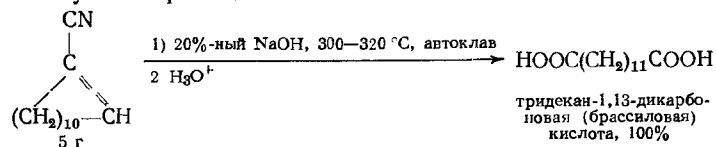
Такое расщепление происходит не только с α,β -ненасыщенными кислотами, но и почти с любой ненасыщенной кислотой. Это обуслов-

лено тем, что двойная связь обратимо мигрирует в обоих направлениях вдоль цепи, но для α,β -ненасыщенного изомера происходит необратимое расщепление [5].

Механизм этой реакции сложен [6], но в простейшем виде он может быть представлен как комбинация реакции, обратной реакции альдольной конденсации, с бимолекулярной окислительно-восстановительной реакцией



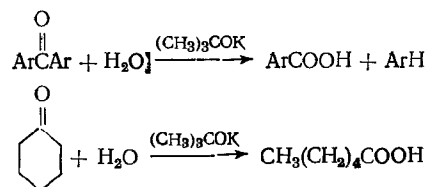
Ненасыщенные нитрилы, как и следовало ожидать, способны вступать в такую же реакцию [7]



а) Получение триметилуксусной кислоты. 1100 г β -*трет*-бутил-акриловой кислоты (см. разд. В.1, пример в.11) тщательно смешивают с раствором 1150 г едкого кали в 1150 мл воды (85—87%-ный раствор) в реакционном сосуде из нержавеющей стали. Этот сосуд снабжен крышкой; его нагревают при помощи электронагрева до 300°C . Раствор охлажденной реакционной смеси в воде подкисляют и органический слой (вместе с бензольным экстрактом водного слоя) высушивают, перегоняют и получают 760 г (87%) кислоты, т. кип. $162-165^\circ \text{C}$, т. пл. $34-35^\circ \text{C}$ [8].

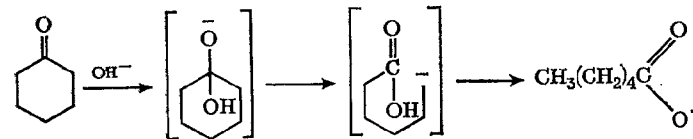
б) Получение нонановой кислоты (80% из ундецен-10-овой кислоты) [5].

3. ИЗ КЕТОНОВ



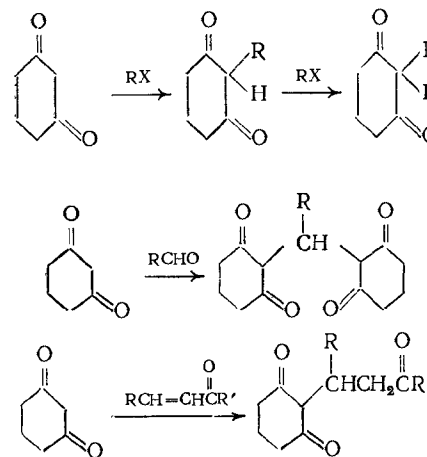
Этот метод синтеза состоит в расщеплении не способных к енолизации ароматических или циклических кетонов действием едкого кали [9], гидроокиси бария или соляной кислоты с постоянной тем-

пературой кипения [10], серной кислоты [11] или смеси *трет*-бутилата калия с диметилсульфоксидом [12, 13]. Следует отдать предпочтение смеси *трет*-бутилата калия с диметилсульфоксидом, поскольку применение этой смеси позволяет проводить реакцию при комнатной температуре. Считается, что реакция в щелочной среде состоит из атаки отрицательно заряженного гидроксила (или *трет*-бутилат-иона) на положительно заряженный углерод карбонила, приводящей к образованию аниона, способного претерпевать расщепление, в результате которого образуется карбоновая кислота



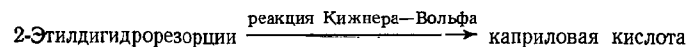
Однако этот механизм вызывает сомнение, поскольку нортрицикланон расщепляется с полным сохранением конфигурации [13].

Наибольшее значение этот метод синтеза имеет для циклических кетонов, как показано Стеттером [10], применявшим его для расщепления дигидрорезорцинов. Хорошим источником получения кислот служит дигидрорезорцин, поскольку его можно алкилировать или конденсировать с альдегидами или с ненасыщенными соединениями



Каждое из полученных в результате этих реакций соединений можно расщепить до кетокислоты либо действием гидроокиси бария, либо, что еще лучше, действием соляной кислоты с постоянной температурой кипения. Кроме того, эти соединения можно одновременно расщепить и восстановить до кислот в условиях реакции Кижне-

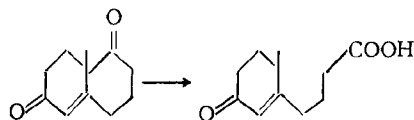
ра — Вольфа (гидроокись калия, гидразин, диэтиленгликоль), например:



Действительно, проведение реакции в одну стадию дает более высокие выходы, чем при двустадийном процессе.

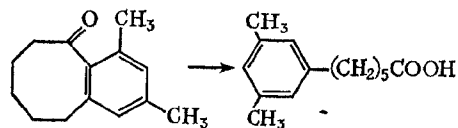
Для того чтобы свести к минимуму О-алкилирование дигидрорезорцина, следует проводить процесс в возможно более ионной среде (гл. 6 «Простые эфиры», разд. А.1).

а) Получение γ -(6-метил-3-кето-1-циклогексен-1-ил)масляной кислоты. Смесь 0,5 г 1,6-дикето-8а-метил-1,2,3,4,6,7,8,8а-октагидронафталина и 5 мл 10%-ного раствора едкого кали оставляют стоять в течение 20 мин при температуре 27 °С, после чего ее нагре-



вают на паровой бане в течение 5 мин, охлаждают, разбавляют 5 мл воды и подкисляют. После экстракции эфиром раствор обрабатывают обычным образом, получая при этом указанную кислоту (выход 75%), т. пл. 77,5—78,0 °С [14].

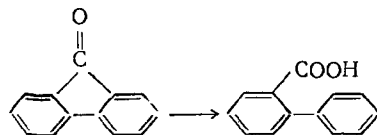
б) Другие примеры. 1) 6-(3,5-Диметилфенил)капроновая кислота [94% из 1,2-(1',3'-диметилбензо)циклооктен-1-она-3 и серной кислоты] [11].



2) Бензойная кислота [100% из бензпинаколина $(C_6H_5)_3CCOOC_6H_5$, смеси *трет*-бутилата калия с диметилсульфоксидом и следов воды при взаимодействии их в течение 4 мин при 25 °С] [12].

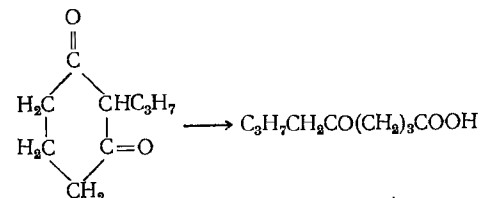
3) Δ^3 -Циклопентенусная кислота (80% из дегидроноркамфоры и *трет*-бутилата калия в диметилсульфоксиде при комнатной температуре) [15].

4) 2-Карбоксидифенил [97% из флуоренона и тонкоизмельченного едкого кали в кипящем толуоле; едкий натр дает очень плохой выход; вместе с основным продуктом получается небольшое коли-

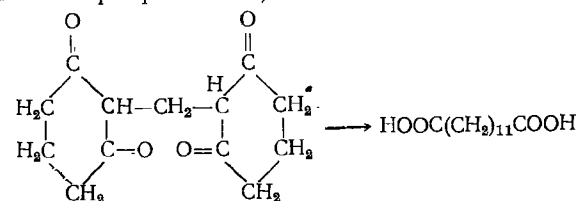


чество 2'-(9-окси-9-флуоренил)дифенил-2-карбоновой кислоты] [16а][16].

5) 5-Кетопеларгоновая кислота (81% из пропилдигидрорезорцина и водного раствора гидроокиси бария; можно восстановить кетогруппу и получить пеларгоновую кислоту) [17]



6) Brassиловая кислота (около 100% из метилен-2,2'-дигидродрозорцина в диэтиленгликоле, содержащем гидразин и порошок соооооб-разный едкий натр при 195 °С) [18]



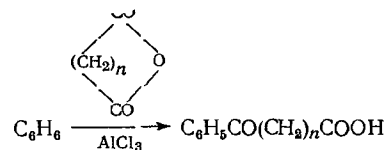
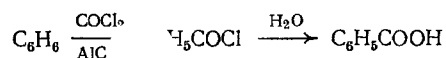
1. Ritter J. J., Kaniecki T. J., J. Org. Chem., 27, 622 (1962).
2. Sen A. B., Bhargava P. M., J. Indian Chem. Soc., 25, 403 (1948).
3. Cumming W. M. et al., Systematic Organic Chemistry, 4th ed., D. Van Nostrand Co., Princeton, N. J., 1950, p. 200.
4. Hunter G. D., Popjak G., Biochem. J., 50, 163 (1951).
5. Linstead P. et al., Tetrahedron, 8, 221 (1960).
6. Bonner W. A., Rewick R. T., J. Am. Chem. Soc., 84, 2334 (1962).
7. Захаркин Л. И., Корнева В. В., ЖОХ, 2, 738 (1966).
8. Brändstrom A., Acta Chem. Scand., 13, 610 (1959).
9. Bachmann W. E., Chu E. J.-H., J. Am. Chem. Soc., 58, 1118 (1936).
10. Stetter H., in Foerst W., «New Methods of Preparative Organic Chemistry», 2-й, Vol. 2, Academic Press, New York, 1963, p. 51.
11. Schubert W. M. et al., J. Am. Chem. Soc., 76, 5462 (1954).
12. Gassman P. G., Zalar F. V., Tetrahedron Letters, 1964, 3031.
13. Gassman P. G., Zalar F. V., Tetrahedron Letters, 1964, 3251.
14. Swaminathan S., Newman M. S., Tetrahedron, 2, 88 (1958).
15. Gassman P. G., Zalar F. V., Chem. Eng. News, 42 (No. 16), 44 (1964).
16. Kenner G. W. et al., J. Chem. Soc., 1962, 1756.
17. Stetter H., Dierichs W., Chem. Ber., 85, 61 (1952).
18. Stetter H., Dierichs W., Chem. Ber., 85, 290 (1952).

Е. ЗАМЕЩЕНИЕ И ПРИСОЕДИНЕНИЕ (ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ)

В данный раздел включены реакции типа Фриделя — Крафта (разд. Е.1 и Е.2), по которым происходит замещение в аренях. Рассматриваются также реакции присоединения алкенов (или других

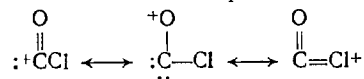
типов алифатических соединений), в которых участвуют двуокись углерода (разд. Е.3) или муравьиная кислота (разд. Е.4 и Е.5). Реакции рассматриваются приблизительно в порядке их значимости. Метод Реппе (разд. Е.3) представляет в основном промышленный интерес, тогда как способы Коха — Хаафа, несмотря на их простоту, имеют тот недостаток, что дают смеси соединений.

1. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ АЦИЛИРОВАНИИ ИЛИ КАРБОКСИЛИРОВАНИИ (РЕАКЦИЯ ФРИДЕЛЯ — КРАФТСА)



Карбонилхлорид (фосген) или оксалилхлорид в присутствии какого-либо катализатора часто применяют для введения в ароматическое кольцо хлорангидридной группы, легко гидролизующейся с образованием кислоты. Следует отдавать себе отчет в том, что хлорангидрид кислоты может вступать в дальнейшую реакцию, образуя симметричный кетон. Катализатор, например хлористый

алюминий, образует ион ацилия (COC^+I) или частицу, предшествующую образованию этого иона, в которой углеродный атом карбонила частично заряжен. В любом случае как ион ацилия, так и частица, предшествующая его образованию, является слабым атакующим агентом, поскольку резонансная стабилизация может приводить к делокализации положительного заряда



Поэтому замещение обычно ограничено производными бензола с заместителями, увеличивающими электронную плотность кольца, или другими ароматическими соединениями, в которых замещение происходит легче, чем в бензоле.

Для введения в циклические системы ацилкарбоксильных групп можно применять ангидриды двухосновных кислот или даже сами двухосновные кислоты. В литературе рассмотрена такая реакция с ангидридами [1]. Она обычно дает выходы от 50 до 100% в случае достаточно активированных ароматических и гетероциклических соединений.

Интересно отметить, что при карбоксилировании алифатических углеводов в присутствии хлористого алюминия при темпера-

турах 90—100 °C и начальном давлении 30—40 атм получены небольшие количества кислот [2] (в разд. Е.5 описан другой метод).

а) Получение азулен-1-карбоновой кислоты. 1 ммоль азулена растворяют в 3 мл безводного толуола при охлаждении и вводят 6 мл 20%-ного раствора фосгена в толуоле. Реакционная смесь, окрашенная вначале в синий цвет за счет азулена, приобретает при комнатной температуре окраску от красно-фиолетовой до красной. По истечении 60 мин избыток фосгена удаляют, либо осторожно нагревая смесь с обратным холодильником, либо применяя небольшой вакуум. Поскольку продукт взаимодействия фосгена с азуленом гидролизуеться очень легко, соответствующую кислоту получают, добавляя реакционную смесь при перемешивании к 150 мл ледяной воды. Затем раствор подщелачивают разбавленным раствором соды и несколько раз экстрагируют эфиром. После этого водный раствор, содержащий натриевую соль, подкисляют и экстрагируют бензолом, из которого после удаления растворителя выделяются темно-красные кристаллы (выход 95%), т. пл. 188—190 °C [3].

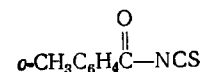
б) Другие примеры. 1) Антрацен-9-карбоновая кислота (67% из антрацена и оксалилхлорида) [4].

2) Замещенные азуленкарбоновые кислоты (73—98%) [3].

3) β , β -Ди-(*n*-хлорфенил)акриловая кислота [низкий выход из дихлорфенилэтилена и этоксалилхлорида при температуре кипения [5]; хороший выход из 1,1-ди-(*n*-хлорфенил)этилена и оксалилхлорида при комнатной температуре; аналогичным образом оксалилбромид образует бромангидриды кислот из алифатических и алициклических алкенов и некоторых ароматических углеводородов] [6].

4) Циклогексанкарбонилхлорид (60% из циклогексана и оксалилхлорида при освещении ультрафиолетовым светом при температуре кипения оксалилхлорида) [7].

5) 3-Метил-1,2-фталевая кислота из *o*-толуиловой кислоты [8]. Этот метод представляет собой остроумный способ введения карбоксильной группы в *орто*-положение. Хлорангидрид *o*-толуиловой кислоты при действии изотиоцианата свинца образует

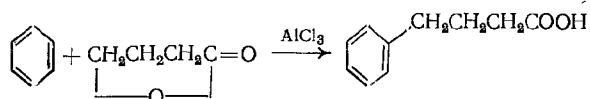


Ацилирование изотиоцианата по реакции Фриделя — Крафтса дает 3-метилтиофталимид с выходом 45%, который при гидролизе можно превратить в 3-метилфталевую кислоту с выходом 80%.

6) β -(*n*-Метоксибензоил)пропионовая кислота (85% из анизол и ангидрида янтарной кислоты [9]; общий метод введения остатка янтарной кислоты в арены и ариловые эфиры).

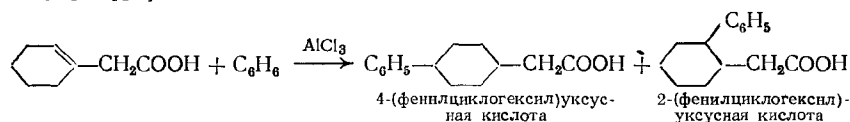
7) ω -Бензоилпеларгоновая кислота (80% из себаинон-2-овой кислоты [10]; пример использования дикарбоновой кислоты).

2. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПУТЕМ АЛКИЛИРОВАНИЯ (РЕАКЦИЯ ФРИДЕЛЯ — КРАФТСА)



Хотя выходы при этой реакции невысоки вследствие образования побочных продуктов, некоторые кислоты получают этим методом. Механизм реакции представляет обычную электрофильную атаку, характерную для реакций Фриделя — Крафтса, в которых алкилирование предшествует ацилированию. При реакции с хлористым алюминием не происходит изомеризации боковой цепи и фенильный радикал замещает спиртовую группу исходной оксикислоты [11]. При реакции с индолами и пирролами не требуется никакого катализатора, а заместитель вступает в положение 3 или 4 гетероцикла соответственно [12]. Другим методом получения 3-индолилмасляной кислоты, вероятно превосходящим описанный, является реакция индола, бутиролактона и едкого кали при 250—290 °С при давлении, развивающемся в ходе реакции (выход 82%) [13]. При реакции происходит миграция карбоксипропильной группы от азота в положение 3; в некоторых отношениях эта реакция напоминает алкилирование енамина.

Хотя не для всех этих реакций найдены оптимальные условия, практически любой лактон, оксикислота или ненасыщенная кислота могут быть использованы для введения кислотных групп в ароматическую систему. При реакции ненасыщенных кислот может происходить миграция двойной связи, приводящая к образованию смеси кислот [14]

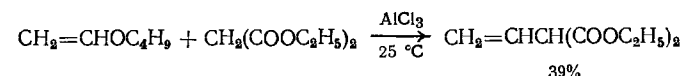


Не всегда оказывается необходимым применение обычных катализаторов. Так, например, α-нафтилуксусную кислоту получают прямо из нафтина и полимеров хлорсодержащей гликолевой кислоты [15].

а) Получение γ-фенилмасляной кислоты. 0,7 моля порошкообразного AlCl_3 добавляют небольшими порциями к перемешиваемому раствору 0,5 моля γ-бутиролактона в 100 г бензола и спустя 4 ч добавляют 100 мл бензола; после этого всю смесь оставляют на ночь при температуре 25 °С. После нагревания в течение 1 ч на водяной бане смесь гидролизуют льдом и соляной кислотой; при перегонке бензольного слоя получают 36 г (44%) кислоты, т. кип. 120—125 °С/1 мм; после перекристаллизации т. пл. 48—49 °С [11]. Установлено, что ω-хлорзамещенная кислота (например, ω-хлорвалериано-

вая кислота лучше, чем лактон валериановой кислоты) дает более высокий выход при реакции Фриделя — Крафтса [16].

б) Диэтиловый эфир винилмалоновой кислоты. Смесь, состоящую из 0,2 моля каждого из реагентов, приведенных в уравнении, обрабатывают 0,25 моля AlCl_3 при перемешивании и выдерживают

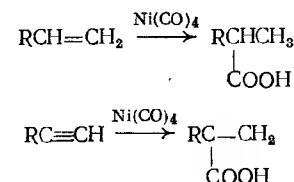


после подъема температуры, происходящего вначале, при 28—30 °С в течение 4—5 ч. Образующийся в результате реакции продукт выделяют обычным образом, т. кип. 172—174 °С/75 мм, n_D^{20} 1,4378 [17]. Выходы, вероятно, можно улучшить, применяя такие растворители, как хлористый метилен, и более осторожно вводя хлористый алюминий в реакционную смесь.

в) Другие примеры. 1) γ- и δ-Фенилвалериановые кислоты (61 и 51% соответственно из лактонов этих кислот) [11].

2) 3-Индолилпропионовая кислота (56% из акриловой кислоты, индола и ангидрида уксусной кислоты [18]; этот метод считается лучшим методом получения этого соединения).

3. ГИДРОКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ ОЛЕФИНОВ И АЦЕТИЛЕНОВ (РЕАКЦИЯ РЕППЕ)



Опубликованы обзоры [19—21], посвященные этому методу гидрокарбоксилирования; см. также гл. 4 «Спирты», разд. Б.2. Он находит лишь ограниченное применение ввиду сложности применяемой при его проведении лабораторной техники и вследствие образования в некоторых случаях побочных продуктов. Обычно реакцию олефинов с карбонил никеля или окисью углерода и солью никеля следует проводить при высоких температурах и давлениях. Можно применять и другие карбонилы, например карбонил кобальта, хотя при этом образуется больше побочных продуктов. Вместо олефинов можно брать спирты, хотя в этом случае необходимо снижать температуру и добавлять какое-нибудь галогензамещенное соединение никеля. Выходы для реакции с алкенами составляют от 20 до 90%.

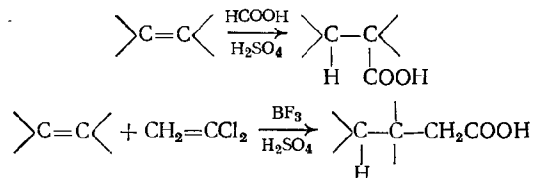
Механизм обсуждается в работе [20]. Более подходящие методы получения карбоновых кислот из алкенов в лабораторных условиях приведены в разд. Е.4.

Гидрокарбоксилирование ацетиленов происходит аналогично гидрокарбоксилированию алкенов, за исключением того, что для его осуществления применяют менее жесткие условия. Обычно реакцию проводят при температуре 150 °С и давлении 30 атм. В этом случае происходит *цис*-присоединение муравьиной кислоты. Выходы при реакции с ацетиленами редко превышают 60%.

а) Получение пропионовой кислоты. Раствор 30 г NiCl_2 в 30 г воды при суммарном общем давлении 100 атм (50 атм этилена и 50 атм CO) нагревают до 285 °С. При этом давление возрастает примерно до 270 атм. После уменьшения давления, обусловленного поглощением CO , давление составляет 200 атм. Общее время реакции равно 16 ч. После окончания реакции из фильтрата при перегонке выделяют 109,5 г (89%) пропионовой кислоты [22].

б) Получение децен-5-карбоновой кислоты (44% из децина-5 в этиловом спирте, воды, уксусной кислоты и карбонила никеля при 75 °С; получено также 8% этилового эфира этой кислоты) [23].

4. ИЗ СПИРТОВ, АЛКЕНОВ, АЛКИЛГАЛОГЕНИДОВ ИЛИ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ И СМЕСИ МУРАВЬИНОЙ И СЕРНОЙ КИСЛОТ ИЛИ 1,1-ДИХЛОРЕТИЛЕНА В ПРИСУТСТВИИ СМЕСИ ТРЕХФТОРИСТОГО БОРА И СЕРНОЙ КИСЛОТЫ [РЕАКЦИЯ КОХА — ХААФА]



Эти методы синтеза [24, 25] напоминают оксосинтез, но более пригодны для их осуществления в лаборатории. В первом случае получается карбоновая кислота, содержащая на один углеродный атом больше, чем исходное соединение, а во втором — кислота, содержащая на два атома углерода больше, чем исходное соединение. Алкены, вероятно, образуются в качестве промежуточных соединений при всех этих реакциях, и, поскольку преобладает кислая среда, они, по-видимому, сначала превращаются в карбониевые ионы. Тенденция карбониевого иона к изомеризации приводит к образованию более стабильного третичного карбониевого иона, поэтому эти методы имеют большее значение для получения разветвленных кислот, чем кислот нормального строения. Проведение этих реакций не вызывает затруднений, однако отделение нужной кислоты от других образующихся кислот составляет существенную часть работы. Выходы могут достигать 90%.

а) Получение 1-метилциклогексанкарбоновой кислоты (присоединение одного атома углерода) (89—94% из 2-метилциклогексанола,

96%-ной серной кислоты и 98—100%-ной муравьиной кислоты при 15—20 °С в течение 2 ч) [26].

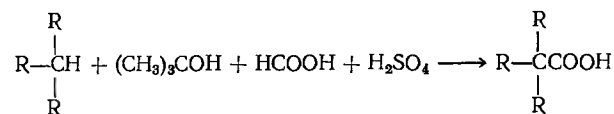
б) Другие примеры (присоединение одного атома углерода).

1) 2-Метилмасляная кислота (примерно 40% из бутанола-1 и бутанола-2); **2,2-диметилмасляная кислота** (83% из 2,2-диметилпропанола-1) [24].

в) Получение β , β -диметилмасляной кислоты (присоединение двух атомов углерода). Смесь 74 г *трет*-бутилового спирта и 1450 г 1,1-дихлорэтилена добавляют к 200 мл серной кислоты, содержащей 8% трехфтористого бора, при 5—7 °С в течение 2 ч при энергичном перемешивании. Смесь оставляют стоять в течение 2 ч, после чего ее гидролизуют льдом. Выделившийся продукт растворяют в эфире, экстрагируют разбавленным раствором едкого натра и затем подкисляют. Выход 93 г (80%), т. кип. 80—82 °С/12 мм. Эту же кислоту получают с выходом 79% из хлористого *трет*-бутила и с выходом 75% из изобутилена [27].

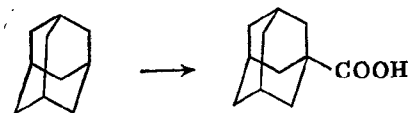
г) Получение β -метилгидрокоричной кислоты (присоединение двух атомов углерода) (63% из α -фенилэтилхлорида, серной кислоты и 1,1-дихлорэтилена) [28].

5. ИЗ ТРЕТИЧНЫХ НАСЫЩЕННЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ, МУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ, ТРЕТ-БУТИЛОВОГО СПИРТА И СЕРНОЙ КИСЛОТЫ

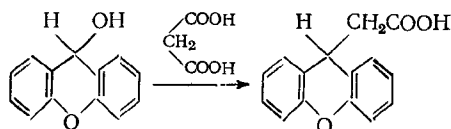


Этот метод синтеза [29] родствен методу получения карбоновых кислот из алкенов (разд. Е.4). В этом случае, вероятно, *трет*-бутилкарбоний-ион отрывает водород, находящийся у третичного углеродного атома углеводорода, и дает карбоний-ион, реагирующий с окисью углерода (из муравьиной кислоты) и водой с образованием карбоновой кислоты [30]. Этот просто осуществляемый метод применяют для превращения изопентана в 2,2-диметилмасляную кислоту, 2,3-диметилбутана в 2,2,3-триметилмасляную кислоту и метилциклогексана в 1-метилциклогексанкарбоновую кислоту. Однако при этом часто получаются смеси кислот, поэтому выход индивидуальной кислоты никогда не превышает 70%.

а) Получение адамантан-1-карбоновой кислоты (56—61% из адамантана, *трет*-бутилового спирта, 98—100%-ной муравьиной кислоты и 96%-ной серной кислоты в четыреххлористом углероде при 17—25 °С) [31].



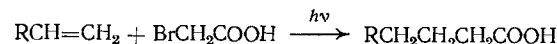
6. ИЗ КСАНТИДРОЛОВ И МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ



Известно несколько случаев проведения такого синтеза. Методика его чрезвычайно проста, а выходы удовлетворительные. Из ксантидрола легко образуется ион карбония, который может затем атаковать анион или енольную форму пиридиниевой соли малоновой кислоты. Этот механизм, однако, является чисто гипотетическим.

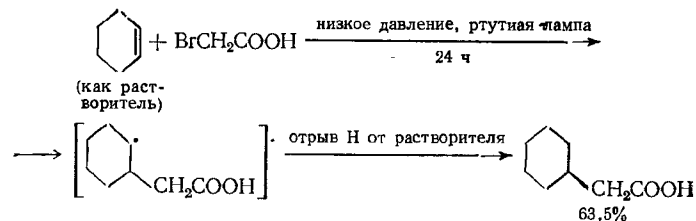
а) **Получение 9-тиоксантиенуксусной кислоты.** 42 г тиоксантидрола, 30 г малоновой кислоты и 80 мл пиридина смешивают и нагревают в течение 2 ч до 60—70 °С, а затем в течение 2 ч до 90—95 °С. После подкисления 600 мл 2 н. HCl получают масло, которое вскоре кристаллизуется. Обычная очистка дает 45 г (90%) указанной кислоты, т. пл. 167—168 °С (из 50%-ного спирта) [32].

б) **Получение 9-ксантиенуксусной кислоты** (80% из ксантидрола) [33].

7. ИЗ АЛКЕНОВ И α -ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Сфера применения этой реакции не определена, но вполне вероятно, что реакция эта является общей, по крайней мере для симметричных олефинов. При применении α -иодуксусной кислоты получают как насыщенные, так и ненасыщенные кислоты.

а) **Получение α -циклогексилуксусной кислоты** [34]



1. Берлинер Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 5, стр. 194.
2. Hopff H., Zimmerman T., Helv. Chim. Acta, 47, 1293 (1964).
3. Treibs W. et al., Chem. Ber., 92, 1216 (1959).
4. Latham H. G., Jr., et al., J. Am. Chem. Soc., 70, 1079 (1948).
5. Bergmann F., Kalmus A., J. Chem. Soc., 1952, 4521.
6. Treibs W., Ortmann H., Chem. Ber., 93, 545 (1960).
7. Runge F., Z. Elektrochem., 56, 779 (1952).
8. Smith P. A. S., Kan R. O., J. Org. Chem., 29, 2261 (1964).
9. Берлинер Э., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 5, стр. 226.

10. Юрьев Ю. К., Еляков Г. Б., Белякова З. В., ЖОХ, 24, 1568 (1954).
11. Christian R. V., Jr., J. Am. Chem. Soc., 74, 1591 (1952).
12. Harley-Mason J., Chem. Ind. (London), 1951, 886; J. Chem. Soc., 1952, 2433.
13. Fritz H. E., J. Org. Chem., 28, 1384 (1963).
14. Johnson W. S., Rec. Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.), 10, 52 (1949).
15. Southwick P. L. et al., J. Am. Chem. Soc., 83, 1358 (1961).
16. Несмелов А. Н., Избранные труды, т. III, изд-во АН СССР, 1959, стр. 276.
17. Торгашина З. И., Наумчук А. Л., ЖОХ, 26, 3353 (1956).
18. Johnson H. E., Crosby D. G., J. Org. Chem., 25, 569 (1960).
19. Reppe W., Ann. Chem., 582, 1 (1953).
20. Bird C. W., Chem. Ber., 62, 283 (1962).
21. Bird C. W., Transition Metal Intermediates in Organic Synthesis, Academic Press, New York, 1967, Chap. 7; Schrauzer G. N., Advances in Organometallic Chemistry, Vol. 2, Academic Press, New York, 1964, p. 1.
22. Reppe W., Kröper H., Ann. Chem., 582, 38 (1953).
23. Jones E. R. H. et al., J. Chem. Soc., 1951, 48.
24. Koch H., Haaf W., Ann. Chem., 618, 251 (1958).
25. Bott K., Chem. Ber., 100, 978, 2791 (1967).
26. Haaf W., Org. Syn., 46, 72 (1966).
27. Bott K., Chem. Ber., 100, 978 (1967).
28. Bott K., Chem. Ber., 100, 2791 (1967).
29. Haaf W., Koch H., Ann. Chem., 638, 122 (1960).
30. Koch H., Haaf W., Angew. Chem., 72, 628 (1960).
31. Koch H., Haaf W., Org. Syn., 44, 1 (1964).
32. Jones R. G. et al., J. Am. Chem. Soc., 70, 2843 (1948).
33. Ziegler K., Ann. Chem., 434, 34 (1923).
34. Kharasch N. et al., Chem. Commun., 1967, 435.

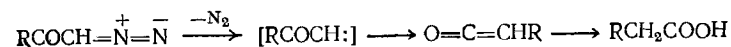
Ж. ПЕРЕГРУППИРОВКИ

Получение кислот посредством перегруппировок включает самые разнообразные реакции, в том числе реакцию Арндта — Эйлера, Фаворского, перегруппировку Бекмана второго рода и кислотный гидролиз нитроалканов.

1. ИЗ ХЛОРАНГИДРИДОВ КИСЛОТ ЧЕРЕЗ ДИАЗОКЕТОНЫ (ПЕРЕГРУППИРОВКА АРНДТА — ЭЙЛЕРТА И ВОЛЬФА)

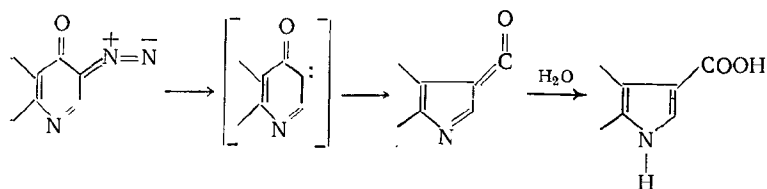


В результате этой реакции, которой посвящен подробный обзор [1], карбоновая кислота превращается в следующий более высокомолекулярный гомолог через диазокетон. Все три стадии этого синтеза обычно можно провести в один день; общий выход составляет 50—80%. Для проведения реакции необходимо брать безводные вещества, а также соблюдать обычные меры предосторожности, требуемые для работы с диазометаном. Для разложения диазокетона применяют такие реагенты, как окись серебра, тиосульфат натрия, раствор едкого кали в водном растворе метилового спирта, раствор какого-нибудь третичного амина в бензиловом спирте или просто облуживание



но наиболее надежным гомогенным катализатором является бензоат серебра в триэтиламин и *трет*-бутиловом спирте [2]. Оптически активные диазокетоны при перегруппировке Вольфа сохраняют конфигурацию [3].

Этот метод синтеза применяют для получения карбоновых кислот из циклических диазокетонов с сужением кольца. Хорошие выходы получаются при облучении растворов в уксусной кислоте [4]



а) Получение α -нафтилуксусной кислоты (79—88% из диазокетона) [5].

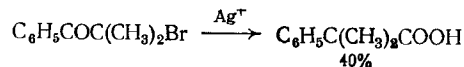
б) Получение индол-3-карбоновой кислоты (сужение кольца). 2 г хинолин-3,4-хинон-3-диазида растворяют в 40 мл уксусной кислоты и после добавления 160 мл воды раствор выставляют на солнце или освещают дуговой лампой непрерывного излучения. Реакционный сосуд охлаждают, погружая его в лед. Обычно светло-желтый цвет раствора изменяется до коричневого, и получающийся продукт отделяют в виде светло-коричневого кристаллического осадка. Смесь фильтруют после того, как флороглюциновая проба в щелочном растворе становится отрицательной. Остаток растворяют в растворе бикарбоната, обрабатывают раствор активированным углем и осаждают полученное соединение, добавляя соляную кислоту. При перекристаллизации из водного раствора ацетона получают 0,9 г индол-3-карбоновой кислоты в виде белых игл, т. пл. 218 °C [6].

в) Другие примеры. 1) Различные кислоты [7].

2) Замещенные α -пропионовые кислоты (44—70% из хлорангидрида соответствующей кислоты) [8].

3) Различные индол- и пирролкарбоновые кислоты [9] (сужение кольца).

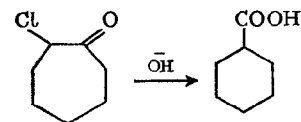
4) α, α -Фенилдиметилуксусная кислота из α -бромизобутирофенона [10]



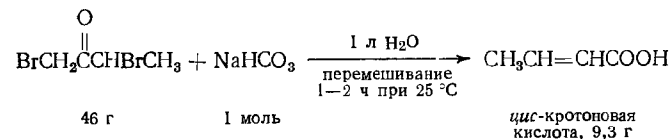
На первый взгляд этот пример в корне отличается от перегруппировки Вольфа. Однако при выделении азота из диазокетона (карбен) образуется незаряженный углеродный атом с секстетом электронов. Поэтому при возникновении атома с секстетом электронов, вызываемом другими причинами, также должна происходить перегруппировка.

пировка. В данном примере промежуточным продуктом является $\text{C}_6\text{H}_5\text{COC}(\text{CH}_3)_2$. Другие кетоны с недостатком электронов на α -углеродном атоме также должны претерпевать перегруппировку.

2. ИЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ α -ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ КЕТОНОВ [РЕАКЦИЯ ФАВОРСКОГО]

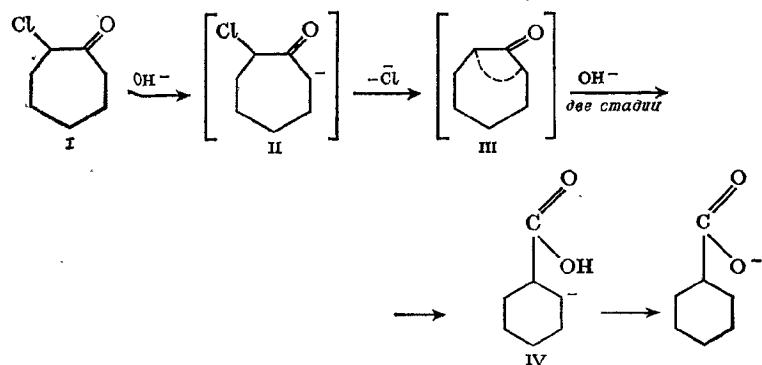


Опубликован обзор [11], посвященный этому методу синтеза. Этот метод применим как к алициклическим, так и к циклическим соединениям данного типа, хотя для первых труднее предсказать характер получаемых продуктов, чем для вторых. По этой причине этот метод синтеза находит более широкое применение в ряду циклических кетонов. В случае алициклических соединений с галогеном в α -положении и кетогруппой, являющейся частью циклической системы, в присутствии щелочей происходит перегруппировка, приводящая к образованию карбоновых кислот с сужением кольца. Так, например, α -галогензамещенные цикланоны, содержащие от шести до десяти атомов углерода, дают кислоты с выходом от 40 до 75%. Для осуществления перегруппировки, приводящей к образованию сложных эфиров (гл. 14 «Сложные эфиры карбоновых кислот», разд. В.8) или амидов, можно применять другие нуклеофильные основания, такие, например, как алколяты или амины соответственно. В одном из примеров [12] применялось мягкое основание бикарбонат натрия

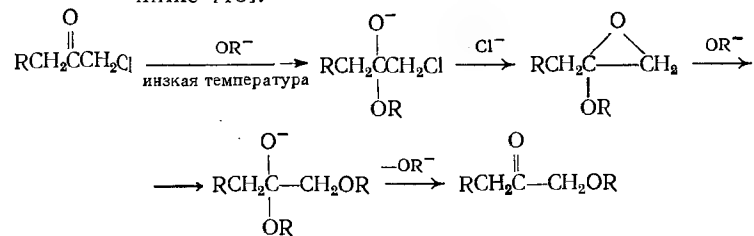


Эта кислота (в отсутствие растворителя) уже при 25 °C медленно изомеризуется в *транс*-изомер.

Обсуждаются различные механизмы этой реакции, но в большинстве реакций α -хлоркетонов с основаниями постулируется образование в качестве промежуточного соединения нестабильного производного циклопропанола (III) [13]. Согласно этой схеме, кетон I теряет водород из α -положения, образуя анион II, выделяющий отрицательно заряженный ион хлора с образованием циклопропанового интермедиата (III). Последний при атаке ионом гидроксила расщепляется с сужением кольца, давая карбоновую кислоту (IV)



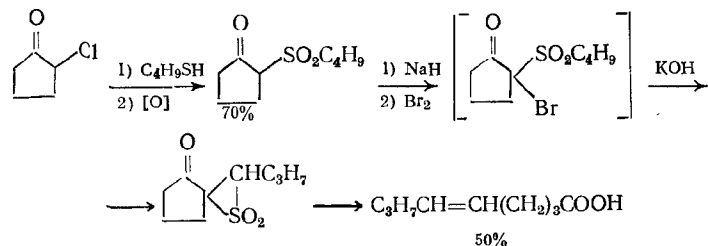
Более высокие температуры благоприятствуют образованию промежуточного циклопропанона, ведущего к образованию сложных эфиров, и снижают тенденцию к образованию α -алкоксикетонов, как показано ниже [13]:



а) Получение циклогексанкарбоновой кислоты (69% из 2-хлорциклогептанона) [14] (сужение кольца).

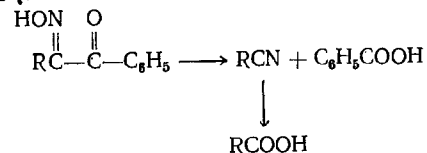
б) Другие примеры. 1) Дифенил-4-карбоновая кислота (97% из 2-хлор-5-фенилтропона) [15] (сужение кольца).

2) Нонен-5-карбоновая кислота из 2-хлорциклопентанона [16].



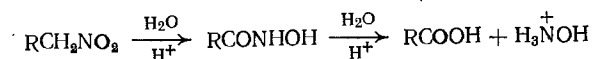
Хотя эта публикация появилась совсем недавно и не может быть полностью оценена здесь по достоинству, потенциальные возможности этой реакции для получения ненасыщенных кислот кажутся весьма многообещающими.

3. ИЗ ОКСИМОВ (ПЕРЕГРУППИРОВКА БЕКМАНА ВТОРОГО РОДА)



Эта реакция обсуждается в гл. 19 «Нитрилы», разд. В.2. Ее применяют как метод разложения кислоты, при котором получают ближайший низкомолекулярный гомолог.

4. ИЗ ПЕРВИЧНЫХ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ



Эта внутримолекулярная окислительно-восстановительная реакция имеет лишь ограниченное значение для синтеза карбоновых кислот. Действительно, в литературе последних лет не оказалось ссылок на этот метод. Среди немногочисленных имеющих примеров проведения этой реакции самые лучшие выходы, по-видимому, были получены для простых нитроалканов [17].

а) Получение масляной кислоты. Эквимолярные количества 1-нитробутана и 65%-ной серной кислоты смешивают и нагревают до 140 °С при перемешивании. Затем смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч, при этом температура поднимается до 158 °С. При вакуумной перегонке слоя сырой жирной кислоты при давлении, не превышающем 10 мм, получается продукт, при повторной перегонке которого выход кислоты составляет 94% [17].

б) Другие примеры. 1) Уксусная, пропионовая и изомасляная кислоты (90, 96 и 90% соответственно из соответствующих нитроалканов) [17].

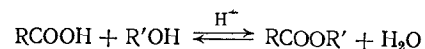
- Бахман В., Струве В., Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 53.
- Newton M. S., Beal P. F., III, J. Am. Chem. Soc., 72, 5163 (1950).
- Sax K. J., Bergmann W., J. Am. Chem. Soc., 77, 1910 (1955).
- Süs O et al., Ann. Chem., 579, 133 (1953); 583, 150 (1953).
- Бахман В., Струве В., Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 68.
- Süs O. et al., Ann. Chem., 583, 150 (1953).
- Бахман В., Струве В., Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 73.
- Wilds A. L., Meader A. L., Jr., J. Org. Chem., 13, 763 (1948).
- Süs O., Möller K., Ann. Chem., 593, 91 (1955).
- Cope A. C., Graham E. S., J. Am. Chem. Soc., 73, 4702 (1951).
- Кенде Э. С., Органические реакции, ИЛ, М., 1965, сб. 11, стр. 267.
- Rappe C., Acta Chem. Scand., 17, 2766 (1963).
- Bordwell F. G., Scamehorn R. G., J. Am. Chem. Soc., 90, 6751 (1968).
- Кенде Э. С., Органические реакции, ИЛ, М., 1965, сб. 11, стр. 297.
- Doering W. von E., Knox L. H., J. Am. Chem. Soc., 75, 297 (1953).
- Ficini J., Stork G., Bull. Soc. Chim. France, 1964, 723.
- Lippincott S. B., Hass H. B., Ind. Eng. Chem., 31, 118 (1939).

ЭФИРЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

А. СОЛЬВОЛИЗ

Сольволитические методы составляют самую большую группу методов синтеза сложных эфиров, поскольку все производные кислот так или иначе способны к взаимопревращениям. По уменьшению относительной реакционной способности эти производные располагаются в следующий ряд: хлорангидрид > ангидрид кислоты > > сложный эфир > амид, нитрил > соль. Можно ожидать, что сложные эфиры, находящиеся в середине этого ряда, легко будут образовываться из хлорангидридов или ангидридов кислот, существовать в равновесии с другими эфирами (в условиях кислотного катализа) и с несколько большим трудом образовываться из амидов и солей. Получение эфиров из солей облегчается, если при этом происходит выделение или осаждение нерастворимой неорганической соли. Короче говоря, сложные эфиры могут быть получены из кислот (реакция этерификации), а также из соединений пяти других приведенных выше типов. Кроме того, для синтеза сложных эфиров можно применять и другие исходные вещества, например кетены — соединения, родственные ангидридам, и 1,1,1-тригалогензамещенные или α -дигалогензамещенные простые эфиры, имеющие ту же степень окисления, что и сложные эфиры. Единственным в своем роде методом получения является рассмотренный пример пиролиза медных солей (разд. А.12), при котором происходит необычная ориентация.

1. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (РЕАКЦИЯ ЭТЕРИФИКАЦИИ)



Реакция этерификации — один из самых обычных методов, применяемых для синтеза сложных эфиров, поскольку часто и необходимая кислота, и спирт имеются в готовом виде. Наилучшие результаты этот метод дает в случае первичных спиртов, менее удовлетворительные — для вторичных и еще менее удовлетворительные — в случае третичных спиртов. Для быстреего достижения равновесия применяют такие катализаторы, как серная кислота, хлористый водород, арилсульфокислота или эфират трехфтористого бора,

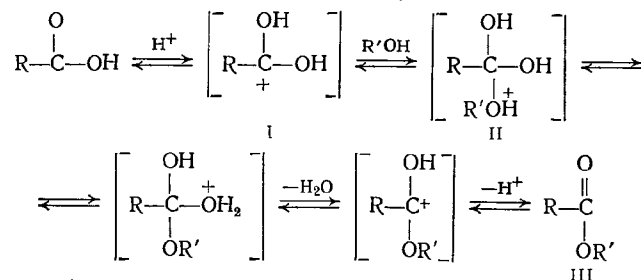
хотя некоторые эфиры бензилового спирта [1] и муравьиной кислоты [2] можно получить в отсутствие катализатора. Если спирт или кислота изменяются под действием кислот, следует предпочесть эфират трехфтористого бора [3]. Для этерификации ароматических кислот лучше брать 2 экв трехфтористого бора [4]. Если при проведении реакции нежелательно присутствие кислоты в реакционной среде, в качестве катализатора можно использовать сильнокислые ионообменные смолы [5]. Скорость образования эфира зависит от площади поверхности ионообменной смолы, а в случае кислот высокого молекулярного веса площадь поверхности может быть еще больше ограничена плохой диффузией кислоты внутрь смолы. Ниже приведен пример этерификации при помощи кислой ионообменной смолы фурилового спирта, который при наличии кислоты в реакционной среде полимеризуется (пример а).

Недавно для получения метилового эфира пеларгоновой кислоты из этой кислоты, спирта и серной кислоты были использованы молекулярные сита Линде 3А в виде таблеток; выход эфира составил 96% [6].

Для того чтобы максимально сместить равновесие в сторону образования сложного эфира, одно из исходных веществ (обычно спирт) применяют в избытке или один из получающихся продуктов (воду) удаляют азеотропной перегонкой, а растворитель (бензол или толуол) возвращают в реакционную смесь при помощи ловушки Дина — Старка [7, 8]. Другими методами удаления воды могут служить следующие: азеотропная перегонка в аппарате Сокслета, в патрон которого помещают осушитель, например сульфат магния [9], или химический способ, заключающийся в реакции с диметилацеталем ацетона, приводящей к образованию ацетона и метилового спирта [10]. Азеотропная перегонка при помощи аппарата Дина — Старка — лучший метод получения сложных эфиров, особенно эфиров высококипящих спиртов. Применение метилового спирта при этом представляет трудности вследствие его летучести. В этом случае используют специальную барботажную колонну для удаления промежуточных фракций, содержащих воду [11]. Однако в тех случаях, когда большие количества серной кислоты не оказывают влияния на карбоновую кислоту, из которой получают эфир, эту кислоту, метиловый спирт и серную кислоту просто можно кипятить с обратным холодильником, а образующийся метиловый эфир экстрагировать толуолом по методу Клостергарда, предназначенному для получения этиловых эфиров, таких, как триэтиловый эфир лимонной кислоты [12]. Разработан простой полумикрометод, похожий на приведенный выше, при котором метиловые эфиры образуются и разделяются так же эффективно, как и при реакции кислоты с диазометаном (пример б). Наконец, удобным методом получения метиловых эфиров алифатических и ароматических кислот, дающим выходы 87—98%, является кипячение соответствующей кислоты (1 моль), метилового спирта (3 моля) и серной кисло-

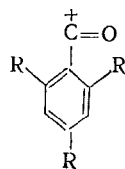
ты в этилен- или метилхлориде в течение 6—15 ч [13]. Этот метод не требует сложного оборудования, как метод Вайсбергера и Киблера, и более удобен для получения эфиров в больших масштабах, чем метод Бейкера [14].

Схема реакции этерификации следующая:

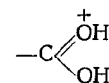


Электрофильная атака протона кислоты приводит к образованию иона карбония (I), который подвергается нуклеофильной атаке спиртом, давая соединение II; при перегруппировке и выделении молекулы воды и протона из него получается сложный эфир (III) [15, 16]. Несомненно, что аллиловый и бензиловый спирты, а также третичные спирты склонны реагировать по карбоний-ионному механизму. В связи с существованием такой тенденции третичные спирты превращаются в основном в олефины, а не в сложные эфиры, а для получения сложных эфиров третичных алкилов необходимо искать другие пути синтеза, как показано в следующих параграфах.

Существенную роль в реакции этерификации играют стерические эффекты, поскольку атом углерода карбонильной группы кислоты в переходном комплексе II переходит из плоской тригональной структуры (sp^2 -гибридизация) в тетраэдрическую структуру (sp^3 -гибридизация). Для определения влияния стерических эффектов на скорость этерификации алифатических кислот полезно «правило шести» Ньюмена, но лучшим способом оценки стерических факторов является изучение моделей [17]. При применении обычных методов этерификации влияние оказывают также заместители, находящиеся в *орто*-положении ароматических кислот. В случае *о,о*-диалкилзамещенных можно проводить этерификацию, приливая раствор кислоты в 100%-ной серной кислоте к спирту [18]. Успех этой реакции, по-видимому, зависит от образования плоского иона кар-



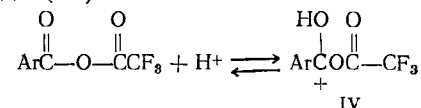
бония (обычная протонированная карбоксильная группа



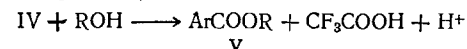
в этом случае не может стать копланарной с кольцом), который реагирует со спиртом, давая сложный эфир. Выходы при применении этого метода бывают от удовлетворительных до хороших.

Этиловые эфиры могут быть получены (с выходами 84—94%) при нагревании соответствующей кислоты с избытком ортомуравьиного эфира вплоть до образования однородного раствора [19]. В двух случаях добавляют *n*-толуолсульфокислоту или диметилформамид. Пространственно затрудненные кислоты, например 2,4,6-тринитро- и 2,4,6-триметилбензойные кислоты, этерифицируются с умеренными выходами.

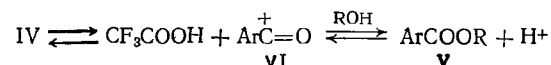
Недавно опубликован новый метод этерификации пространственно затрудненных кислот [20]. В этом случае реакция между спиртом и кислотой катализируется ангидридом трифторуксусной кислоты. Отличные выходы обычно получают с пространственно затрудненными кислотами, такими, как антрацен-9-карбоновая и 2,4,6-триметилбензойная, и простыми или пространственно затрудненными спиртами или фенолами. Если и фенол, и кислота пространственно затруднены и возможен другой путь протекания реакции, например ацилирование атома углерода фенола, этерификация может не пойти. Согласно предполагаемому механизму, реакция идет по двум направлениям, которые оба включают образование протонированного ангидрида (IV)



Этот последний может реагировать непосредственно со спиртом, образуя сложный эфир (V)

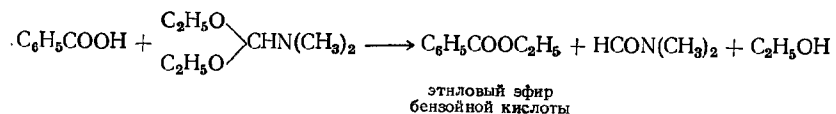


или в образовании эфира V может участвовать ион ацилия (VI)

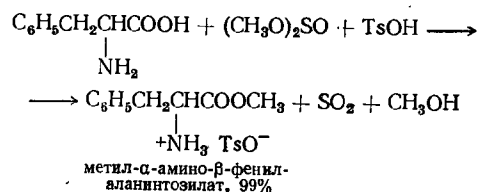


Аналогичным методом является реакция раствора кислоты в 20 частях пиридина с 2 экв бензол- или *n*-толуолсульфохлорида, приводящая к образованию ангидрида кислоты. К этому раствору на холоду добавляют 1 экв спирта (или фенола) и смесь разбавляют ледяной водой. Этот метод рекомендуется для получения трет-алкильных сложных эфиров [21] и сложных эфиров третичных ацетиленовых спиртов [22, 23].

Для этерификации кислот в мягких условиях пригоден диэтилацеталь диметилформамида [24]. Так, например, при реакции бензойной кислоты и 2 экв формамида в бензоле при 80 °С в течение 1 ч выход сложного эфира превышает 90%



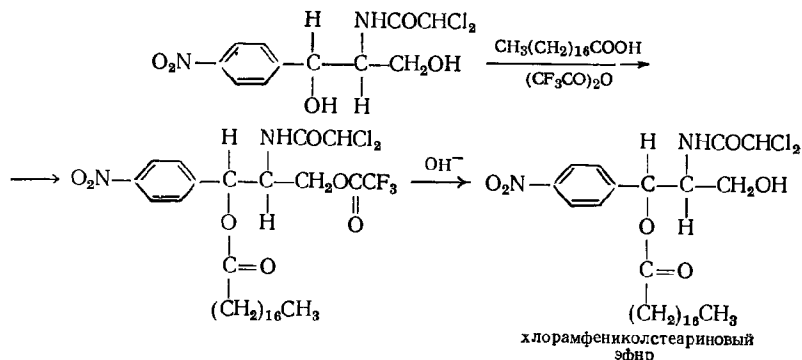
Сложные эфиры аминокислот можно с успехом получать при взаимодействии аминокислот со спиртом в присутствии хлористого тионила в качестве катализатора [25, 26], а в некоторых случаях при взаимодействии с *n*-толуолсульфокислотой и большим избытком диметилсульфата [27]



Стероидные спирты часто лучше ацетируются уксусной кислотой и уксусным ангидридом в присутствии следов хлорной кислоты [28].

Ариловые сложные эфиры можно получать взаимодействием кислоты с фенолом в присутствии хлорокиси фосфора [29] или полифосфорной кислоты [30].

Если в молекуле имеется как первичная, так и вторичная спиртовая группа, как, например, в антибиотике хлорамфениколе (синтомицин), частичная этерификация обычно приводит к образованию первичных моноэфиров. Эфир со вторичной спиртовой группой получают, проводя реакцию по остроумной схеме, приведенной ниже [31]:



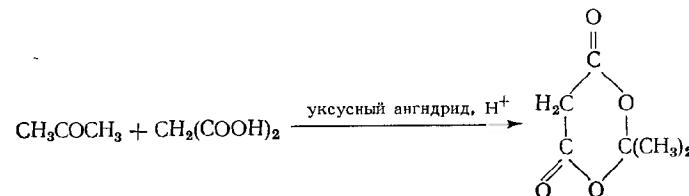
Диэфиры из кетонов или альдегидов и кислот можно получать, вероятно, через ангидрид кислоты (пример г) и из эфира при реакции обмена (разд. А.7).

а) **Получение фурфурилацетата** (21 % при кипячении 0,2 моля фурфурилового спирта, 0,4 моля уксусной кислоты, 74 мл бензола и 20 г сильноокислой ионообменной смолы зео-карб Н с ловушкой Дина — Старка до тех пор, пока не прекратится отделение воды) [32].

б) **Получение метиловых эфиров для газовой хроматографии.** Смесь 0,5 мл жирной кислоты с 2 мл метилового спирта и 0,5 мл серной кислоты нагревают до кипения и охлаждают. При встряхивании добавляют 2 мл воды, а затем 2 мл гексана. Аликвотная часть гексанового слоя, содержащего весь метиловый эфир в виде примерно 20%-ного раствора, можно непосредственно вводить в газовый хроматограф [33].

в) **Получение этилового эфира миндальной кислоты** (82—86 % из этилового спирта и миндальной кислоты в присутствии хлористого водорода) [34].

г) **Получение изопропилиденмалоната** (кислота Мелдрама).



К суспензии 0,5 моля малоновой кислоты в 60 мл уксусного ангидрида при перемешивании добавляют по каплям 1,5 мл серной кислоты. К образующемуся раствору при охлаждении, требуемом для сохранения комнатной температуры раствора, добавляют 40 мл ацетона. После выдерживания раствора в течение ночи в холодильнике образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и промывают холодной водой (выход 35 г, 49%). Эти кристаллы можно перекристаллизовать с выходом примерно 70% из ацетона с добавлением воды, после чего их температура плавления равна 94—95 °С (с разл.) [35].

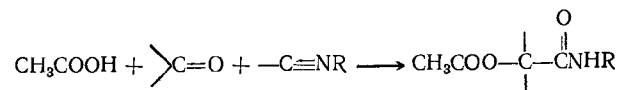
д) **Другие примеры.** 1) *Этиловый эфир адипиновой кислоты* (95—97% в расчете на кислоту из адипиновой кислоты и этилового спирта; воду удаляют азеотропной перегонкой с толуолом) [36].

2) *Этиловый эфир бромуксусной кислоты* (65—70% в расчете на бромуксусную кислоту; воду удаляют азеотропной перегонкой с бензолом) [8].

3) *2,4,6-Триметилфениловый эфир 2,4,6-триметилбензойной кислоты (мезитилмезитоат)* (94% из 2,4,6-триметилбензойной кислоты, мезитола и ангидрида трифторуксусной кислоты при пере-

мешивании при комнатной температуре в течение 20 мин) [20]; см. также работу [37] относительно получения этим способом 1- или 2-моноацилглицеридов.

4) α -Ацетокси-N-циклогексилвалерамид [69% из уксусной кис-



лоты, изомасляного альдегида и циклогексилзонитрила $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NC}$ (реакция Пассерини)] [38].

5) *n*-Крезильный эфир капроновой кислоты (количественный выход из *n*-крезола, капроновой кислоты и следов серной кислоты в толуоле при проведении реакции в сосуде с ловушкой Дина — Старка; в отличие от распространенного мнения фенолы можно этерифицировать непосредственно) [39].

6) Хлоргидрат дибензильного эфира L-глутаминовой кислоты (69% из L-глутаминовой кислоты, бензильного спирта и хлористого тионила, причем образующийся продукт переосаждают при помощи безводного эфира [26].

2. ИЗ ХЛОРАНГИДРИДОВ КИСЛОТ



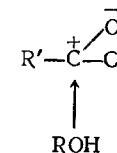
Этот метод синтеза находит широкое применение, поскольку эта реакция необратима в отличие от реакции этерификации. Выделяющийся при реакции хлористый водород можно уводить из сферы реакции или поглощать его каким-нибудь основанием, например едким натром, диметиланилином или пиридином, или магнием. Иногда желательнее применение алкоголята натрия. Диметиланилин [40] и магний [41] применяют для получения эфиров третичных спиртов, имеющих тенденцию в отсутствие вещества, способного поглощать выделяющийся хлористый водород, образовывать галогенпроизводные. При этерификации фенолов часто применяют магний [42]; эта реакция исследована количественно [43]. Наиболее высокие выходы фениловых эфиров получают из таллиевых солей фенолов и хлорангидрида соответствующей кислоты (пример г.6).

Простейший метод — метод Шоттена — Баумана, состоящий во встряхивании хлорангидрида кислоты с водным раствором едкого натра, содержащим соответствующий спирт. Самые высокие выходы получаются тогда, когда хлорангидрид кислоты (и образующийся эфир) нерастворимы в воде, так что реакция протекает на границе раздела между органическим и водным слоем. Нерастворимость образующегося сложного эфира в водной фазе препятствует его омылению. По окончании реакции эфир получается свободным от хлорангидрида кислоты и хлористого водорода и его можно сразу экстрагировать и сушить. В довольно старом и незаслуженно забытом

исследовании реакции Шоттена — Баумана было установлено, что выходы сложных эфиров возрастают при понижении температуры реакции, при увеличении концентрации спирта (что можно осуществить, добавляя щелочь постепенно) и при применении едкого кали, а не едкого натра. Кроме того, ангидрид уксусной кислоты дает более высокий выход эфира, чем хлорангидрид [43]. Наиболее общим методом служит метод, в котором используют пиридин; если бы не неудобства, связанные с необходимостью избавляться от следов пиридина, который обычно отмывают разбавленной кислотой, вероятно, применяли бы только этот метод.

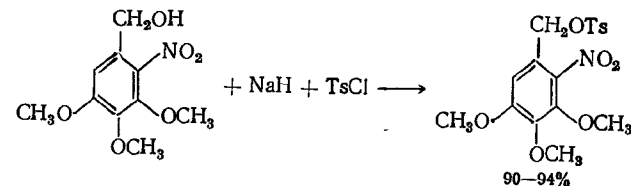
Эффективность реакции галогенангидридов кислот со спиртами может быть повышена проведением предварительной реакции галогенангидрида с кислотой Льюиса с целью получения соли ацилия. Простейшей такой солью является, по-видимому, метилоксокарбонийгексафторантимонат $\text{CH}_3\text{COSbF}_6^+$, который сам по себе или в нитрометане быстро реагирует со спиртами, образуя ацетаты с выходами от 62 до 87% (пример г.7).

Эта реакция, вероятно, происходит в результате нуклеофильной атаки спирта на атом углерода карбонила хлорангидрида кислоты



Образующийся при этом комплекс быстро теряет хлористый водород, давая сложный эфир $\text{R}'\text{COOR}$.

В случае образования реакционноспособных и нестабильных бензилтозилатов желательнее сначала получить соответствующий алкоголь с гидридом натрия, а затем обрабатывать его хлорангидридом кислоты [44]. Аналогичный метод, но без выделения алкоголята натрия, применялся для получения тозилата 2-нитро-3,4,5-триметоксibenзильного спирта, в котором гидроксил спирта прочно связан с нитрогруппой [45]



Многие функциональные группы при этом методе синтеза не затрагиваются. В хлорангидридах кислот, содержащих двойные связи [46], ацетокси- [47], алкиламино- [48] и 2-фуранакрилогруп-

пы [49], эти группы не изменяются. Оксифиры можно получать из двухатомных спиртов и хлорангидридов кислот [50]; аналогичным образом хлорзамещенные сложные эфиры можно получать из галогенгидридов [51]. При этом часто получают высокие выходы.

а) Получение **фенилового эфира бензойной кислоты** (выход не установлен; из 1 г фенола, растворенного в 20% -ном водном растворе едкого натра, к которому добавляют по каплям при энергичном встряхивании после добавления каждой капли 1 мл хлористого бензоила; после того как добавление хлористого бензоила заканчивается, смесь продолжают встряхивать до исчезновения его запаха; образующийся эфир отфильтровывают, промывают и перекристаллизуют из этилового спирта) [52].

б) Получение **эфиров бензойной, *n*-нитро- и 3,5-динитробензойных кислот** (из хлорангидридов соответствующих кислот и спирта в пиридине) [53].

в) Получение ***трет*-бутилацетата** (63—68%, если в качестве основания используют диметиланилин [40]; с магнием выход 45—55%) [41].

г) Другие примеры. 1) **Диметилловый эфир α -этил- α -бутил-глутаровой кислоты** (около 100% при введении хлорангидрида моноэфира в пары метилового спирта при 170—180 °C) [54].

2) **Тетрастеарат α -метилглюкозида** (92% из соответствующего глюкозида при пониженном давлении для удаления образующегося хлористого водорода) [55].

3) **Фениловый эфир коричной кислоты** (63—75% из этой кислоты, фенола и SOCl_2) [56].

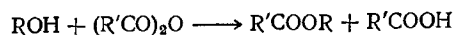
4) **3-Метилциклопентилтозилат** (выше 64% из соответствующего спирта и *n*-толуолсульфохлорида; эта реакция этерификации пригодна для превращения эфира в бромид без изомеризации) [57].

5) **Этиловый эфир бензолсульфокислоты** (количественный выход из бензолсульфохлорида, триэтиламина и этилового спирта; реакция протекает через стадию образования сульфона $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{SO}_2$) [58].

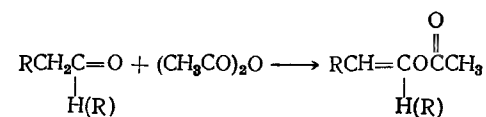
6) **Фениловый эфир триметилуксусной кислоты** (96% из фенолята таллия, суспендированного и перемешиваемого при 25 °C в безводном эфире, к которому добавляют хлорангидрид триметилуксусной кислоты; хлористый таллий удаляют фильтрованием, а фильтрат концентрируют) [59].

7) **Этилацетат**. 0,3 моля метилоксокарбонийгексафторантимоната в нитрометане или просто небольшими порциями добавляют при перемешивании к 0,6 моля этилового спирта. Смесь промывают водой, высушивают над сульфатом натрия и фракционируют, получая 70%-ный выход этилацетата [60].

3. ИЗ АНГИДРИДОВ КИСЛОТ

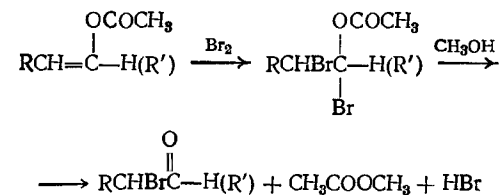


или



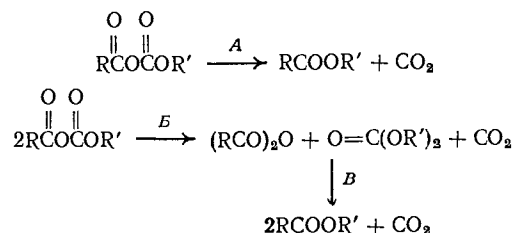
Как и хлорангидриды кислот, ангидриды кислот широко применяют для получения сложных эфиров из соединений, содержащих оксигруппу. Эту реакцию проводят как в отсутствие катализаторов, так и с применением таких катализаторов, как серная кислота [61], хлористый цинк [62, 63], хлорсульфокислота [64], хлористый ацетил [65], ацетат натрия [66], борная кислота [67], сульфат железа(III) [68], метилат натрия [69] и моногидрат *n*-толуолсульфокислоты [70]. Ацелирование многих фенолов можно осуществить в водном растворе щелочи [71], а циклические ангидриды можно полностью или частично этерифицировать [69, 70]. Механизм этой реакции такой же, как и при реакции с хлорангидридом кислоты, только при этом происходит отрыв аниона карбоксилата, а не галоген-аниона. Поскольку анион карбоксилата в растворе менее термодинамически стабилен, чем анион галогена, можно ожидать, что реакция ангидрида кислоты со спиртом будет несколько менее экзотермической, чем реакция соответствующего хлорангидрида. Вопреки тому, что написано в некоторых учебниках, третичные спирты можно этерифицировать ангидридами кислот при применении кислых катализаторов (пример в.4) или трифенилметилнатрия (пример в.5).

Способные енолизироваться альдегиды можно превратить в енолацетаты нагреванием с уксусным ангидридом и ацетатом калия [72]. Для трех ангидридов, для которых была проведена эта реакция, выходы составляли от 35 до 61%. Способные к енолизации кетоны реагируют не с такой легкостью, но, применяя уксусный ангидрид и *n*-толуолсульфокислоту, можно добиться успеха [73]. Выходы для трех изученных кетонов составляли от 32 до 68%. Интересно отметить, что в условиях, применявшихся при реакции с кетонами, в реакцию вовлекались только метиленовые водородные атомы. При получении α -бромальдегидов и кетонов в качестве промежуточных соединений используют енолацетаты, как показано ниже:



Смешанные ангидриды, получающиеся из алкиловых эфиров хлормуравьиной кислоты, разлагаются при нагревании, образуя

сложные эфиры по следующим схемам:



Ряд смешанных ангидридов из алифатических кислот разлагается с образованием сложных эфиров по пути А, а смешанные ангидриды ароматических кислот разлагаются по пути либо А, либо Б. При 250 °С происходит также реакция В [74]. Трифторуксусная кислота и фениловый эфир хлормуравьиной кислоты при смешивании образуют фениловый эфир трифторуксусной кислоты с выходом 75—80% [75]. Рассмотренные реакции декарбоксилирования, по-видимому, протекают через промежуточное циклическое состояние, причем происходит сдвиг электронов в цикле.

а) Получение бензоинацетата (86—90% при нагревании бензоина с уксусным ангидридом, ледяной уксусной и серной кислотами) [76].

б) Получение ацетата снולה циклогексанона (68% при нагревании 1 моля указанного кетона, 2 молей уксусного ангидрида и 1 моля *n*-толуолсульфокислоты в течение 4 ч) [73].

в) Другие примеры. 1) Диэтиловый эфир *цис*-Δ⁴-тетрагидрофталевой кислоты (83—86% из ангидрида этой кислоты, этилового спирта и моногидрата *n*-толуолсульфокислоты) [70].

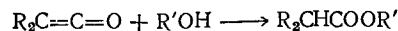
2) Диацетат гидрохинона (96—98% из гидрохинона, уксусного ангидрида и серной кислоты) [61].

3) Монометиловый эфир янтарной кислоты (95—96% из янтарного ангидрида и метилового спирта) [77].

4) *трет*-Амилацетат (80% очень чистого соединения из 110 мл *трет*-амилового спирта, 100 мл уксусного ангидрида и 4 капли концентрированной соляной кислоты; эту смесь выдерживают при 100—112 °С в течение 3 ч) [78].

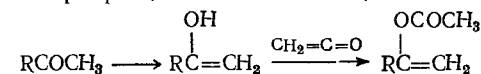
5) *трет*-Бутиловый кислый фталат (65% из фталевого ангидрида, *трет*-бутилового спирта и трифенилметилнатрия) [79].

4. ИЗ КЕТЕНОВ, АЦЕТАЛЕЙ КЕТЕНОВ И ИЗОЦИАНАТОВ

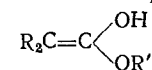


Несмотря на то что эти реакции часто дают высокие выходы, этот метод синтеза не находит широкого распространения вследствие того, что химик обычно не имеет готового кетена, а его получение иногда бывает довольно сложным [80]. Реакцию промотируют такие

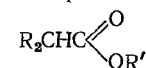
катализаторы, как серная кислота или *n*-толуолсульфокислота [81]. Этот метод с успехом применяют при ацетилировании сложных эфиров молочной кислоты [82], а также при ацетилировании третичных спиртов и фенолов [81, 83]. Некоторые функциональные группы, например функциональные группы альдегидов [81] и кетонов [84], подвержены атаке кетенами. В некоторых случаях эти карбонильные соединения превращаются в енолацетаты



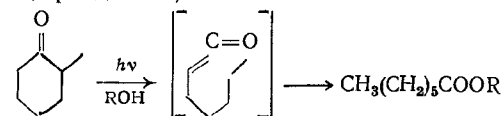
Присоединение спирта к кетену, вероятно, идет как присоединение к карбонильным группам. Сначала образуется енол



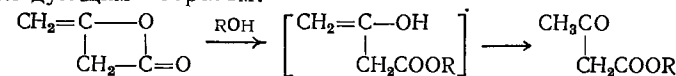
таутомеризующийся затем с образованием сложного эфира



Поскольку кетены образуются в качестве промежуточных соединений при облучении большинства кетонов, кетоны представляют собой потенциальные источники получения сложных эфиров, если проводить их облучение в присутствии спиртов [85] (гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. Б.5)

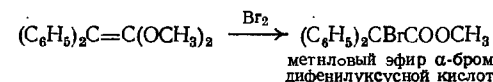
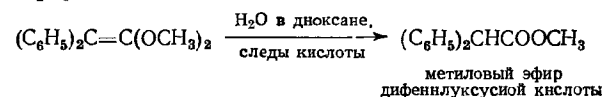


Спирты присоединяются к дикетенам с образованием ацетоацетатов [86] следующим образом:



Этот метод выгодно применять для получения ацетоацетатов с ненасыщенными группами R [87]. Оказалось, что в этих случаях лучше всего в качестве катализатора использовать алкоголят натрия. Такие сложные эфиры можно также получать из хлорангидридов кислот через дикетен в одну стадию [88].

Ацетали кетонов также могут самопроизвольно превращаться в сложные эфиры с количественным выходом [89]



Получение карбаматов из изоцианатов и спиртов напоминает образование сложных эфиров из кетенов



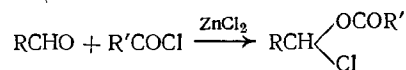
Эта реакция происходит самопроизвольно в отсутствие катализатора и дает высокие выходы карбаматов. Третичные спирты, однако, склонны к образованию олефинов. При получении фенолкарбаматов из изоцианатов и фенолов в качестве катализатора используют несколько капель триэтиламина или пиридина. Получение сложного эфира изоцианата представляет собой способ идентификации спиртов [90].

а) Получение *трет*-бутилового эфира уксусной кислоты. К 0,1 моля *трет*-бутилового спирта добавляют 1 каплю концентрированной серной кислоты или 0,01 г *n*-толуолсульфокислоты, после чего через раствор, охлаждаемый в ледяной бане, пропускают кетен в течение 70 мин. Раствор обрабатывают 10 мл 6 н. едкого натра, а затем промывают 10 мл воды. Эфирный экстракт двух этих водных растворов добавляют к слою, содержащему сложный эфир, все вместе высушивают карбонатом калия и перегоняют. *трет*-Бутилацетат, т. кип. 94—95 °С, получается при этом с выходом 86—89% [81].

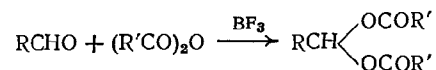
б) Другие примеры. 1) Этиловый эфир α -ацетоксипропионовой кислоты (98% из этилового эфира молочной кислоты, кетена и серной кислоты) [82].

2) Кротилацетоацетат (83% из diketена, кротилового спирта и натрия) [87].

5. ГЕМ-ДИЭФИРЫ ИЛИ α -ХЛОРЗАМЕЩЕННЫЕ ЭФИРЫ ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ



или



Эти реакции присоединения применяют в ограниченных масштабах для синтеза α -галогензамещенных сложных эфиров или ацилалей [91]. Сложные эфиры получают, смешивая компоненты либо сами по себе, либо в присутствии следов хлористого цинка [92], причем выходы составляют примерно 50%. Ацилалей лучше всего получать действием уксусного ангидрида, если реакцию вести с добавлением небольших количеств эфира трехфтористого бора, но с ангидридами пропионовой и *n*-масляной кислот наилучшие результаты достигаются при добавлении 10%-ного избытка катализатора сверх эквивалентного количества. При проведении реакции как с малым количеством катализатора, так и с избытком уксусный ангидрид и

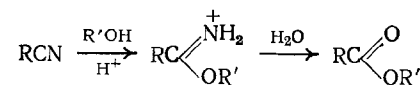
формальдегид образуют смеси, а с янтарным и пропионовым альдегидами реакция не идет [93]. Выходы при этих реакциях присоединения составляют 60—80%. При реакциях присоединения ангидрида можно использовать кислоты, например серную кислоту, но выходы при этом обычно получаются более низкими [94], кроме тех случаев, когда добавляют ацетат натрия [95].

Выше уже приводились примеры получения изопропилиденмалоната и α -ацетокси-*N*-циклогексизовалерамида (разд. А.1, примеры г и д.4 соответственно).

а) Получение α -хлоркротилацетата. 52,5 г чистого свежеперегнанного кротонового альдегида смешивают с 58,9 г чистого ацетилхлорида. При смешивании температура поднимается до 64 °С, но затем ее поддерживают на уровне 35—40 °С охлаждением. После стояния в течение ночи при температуре 18 °С смесь перегоняют в вакууме, получая в результате 79 г (71%) фракции, кипящей при 64—68 °С (9 мм). Из нее повторной перегонкой получают более чистую фракцию, т. кип. 64—65 °С/8,5 мм [96].

б) Диацетат фурфурола (65—70% из уксусного ангидрида, фурфурола, серной кислоты и ацетата натрия) [95].

6. ИЗ НИТРИЛОВ



Хотя от нитрилов можно перейти к сложным эфирам через амиды [97], обычный метод состоит в превращении их в иминоэфир, который можно выделять в качестве промежуточного соединения, а можно и не выделять. Для этой реакции применяют различные катализаторы, такие, как хлористый водород [98], бромистый и иодистый водород [99], серную кислоту [100] и моногидраты бензол- и *n*-толуолсульфокислот [101]. Следует отдать предпочтение аренсульфокислотам по сравнению с хлористым водородом или серной кислотой. С хлористым водородом получаются более высокие выходы, чем с бромистым и иодистым водородом [99]. Как показывает приведенное уравнение реакции, если исключить из участия в реакции воду, можно получить иминоэфиры [99]. В некоторых случаях для реакции, ведущей к образованию иминоэфира, вода не нужна совсем [102], а иногда в отсутствие воды реакция не идет [103].

Этот метод синтеза находит широкое применение для получения полифункциональных соединений. Так, например, малоновые эфиры обычно синтезируют из эфиров α -цианкарбоновых кислот [104, 105]. Из циангидринов получают оксифиры [106], из кетоцианидов — кетоэфиры [107—109], а из аминоканидов — аминокэфиры [110—112]. Выходы при этом обычно бывают удовлетворительные.

Амины, с трудом поддающиеся сольволизу, можно этерифицировать по методу, приведенному для этерификации амидов (разд. А.14, пример а).

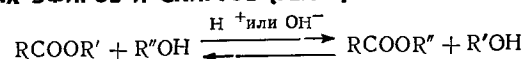
а) Получение хлоргидрата этилового эфира глицина (87—90% из метиленаминоацетонитрила, этилового спирта, воды и хлористого водорода) [110].

б) Другие примеры. 1) Этиловый эфир фенилуксусной кислоты (90% из фенилацетонитрила, этилового спирта и бромистого водорода с последующим гидролизом) [99].

2) Этиловый эфир α -фенилацетоуксусной кислоты (50—81% из α -фенилацетоацетонитрила, хлористого водорода и этилового спирта с последующим гидролизом) [107].

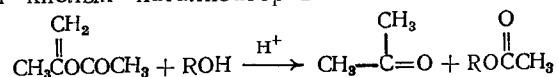
3) *n*-Гептиловый эфир фенилуксусной кислоты [70% при кипячении фенилацетонитрила, *n*-гептилового спирта и моногидрата *n*-толуолсульфокислоты (по 0,40 моля каждого) в течение 6 ч] [101].

7. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ И СПИРТОВ [РЕАКЦИЯ ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИИ]



Переэтерификация представляет собой равновесную реакцию, которую можно сдвинуть в прямом направлении, применяя избыток одного из реагентов или, что предпочтительно, удаляя один из компонентов — RCOOR'' или $\text{R}'\text{OH}$. Если температура кипения $\text{R}'\text{OH}$ ниже, чем $\text{R}''\text{OH}$, можно проводить разделение при помощи фракционирования: иногда для удаления получающихся продуктов пользуются образованием азеотропных смесей [113]. Катализаторами такой реакции обмена служат кислоты, например серная [114, 115] или *n*-толуолсульфокислота [113], или основания, например алкоголяты алюминия [113, 116]. Как правило, превращение лучше протекает с первичными спиртами, причем наиболее реакционноспособен метиловый спирт, хотя в некоторых случаях с успехом можно применять вторичные спирты [113, 117].

Этот метод синтеза пригоден для синтеза алкиловых эфиров высших жирных кислот из жиров, масел и восков [114, 115]. Путем такого обмена удобно получать и многие другие сложные эфиры, например эфиры акриловой [113] и γ -диэтиламино- α -фенилмасляной [112] кислот. Наиболее важным эфиром енола, применяемым для получения сложных эфиров, является изопропенилацетат. Этот реагент легко доступен, и из него можно получать различные сложные эфиры с высоким выходом в результате обмена со спиртом в присутствии сильных катализаторов



Эта реакция может протекать с образованием кетена, из которого получают изопропенилацетат, но возможно также, что при реак-

ции, катализируемой кислотой, образуется ион ацилия, атакующий спирт. Приведен пример образования сложного эфира (б), а также эфира енола (в).

Механизм переэтерификации обычных сложных эфиров сходен с механизмом гидролиза сложных эфиров, катализируемого кислотами и щелочами, как показано в гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. А.2. β -Кетозфиры не требуют катализаторов для переэтерификации, и обмен спиртовых групп происходит количественно при температуре паровой бани. *трет*-Бутиловый спирт, однако, обменивается очень медленно [118].

а) Получение *n*-бутилового эфира акриловой кислоты (78—94% из метилового эфира акриловой кислоты, *n*-бутилового спирта и *n*-толуолсульфокислоты) [113].

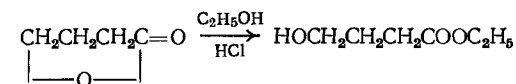
б) Получение триацетата глицерина. Смесь 100 г изопропенилацетата, 30 г глицерина и 3 капли серной кислоты медленно перегоняют вплоть до удаления 57 г ацетона. Остаток нейтрализуют карбонатом магния и перегоняют триацетат глицерина, т. кип. 113—115 °C/2 мм; выход количественный [119].

в) Получение 1-ацетоксибутадиена-1,3. Смесь 2 кг изопропенилацетата, 20 г *n*-толуолсульфокислоты и 5 г ацетата меди пропускают через заполненную колонку размером 25 мм $\times$ 180 см, температура в которой поддерживается выше температуры кипения ацетона. Одновременно с такой же скоростью через колонку пропускают 1050 г кротонового альдегида. Сырой эфир енола, собирающийся в колбе, присоединенной к низу колонки, отгоняют при давлении 2—5 мм и перегоняют повторно, т. кип. 58 °C/40 мм n_D^{20} 1,4460 (90%) [119].

г) Другие примеры. 1) Бутиловый эфир олеиновой кислоты (70% из оливкового масла, бутилового спирта и концентрированной серной кислоты) [115].

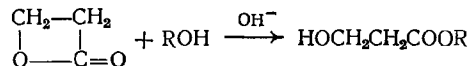
2) Бензиловый эфир γ -диэтиламино- α -фенилмасляной кислоты (88% из бензилового спирта, метилового эфира γ -диэтиламино- α -фенилмасляной кислоты и этилата натрия) [112].

8. ИЗ ЛАКТОНОВ И СПИРТОВ [РЕАКЦИЯ ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИИ]

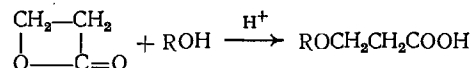


Этот метод синтеза находит лишь ограниченное применение при получении сложных эфиров. Бромистый водород в спиртовом растворе дает бромзамещенный сложный эфир [120, 121], а хлористый водород приводит к образованию оксифирида [122]. Вместо галогеноводорода применяют и другие галогениропроизводные, например пятибромистый фосфор [120] и тионилхлорид [123]. Наиболее детально изучена, по-видимому, реакция β -пропиолактона

[124]. В этом случае при взаимодействии со спиртом в зависимости от природы катализатора образуются два продукта. С основаниями происходит расщепление по связи кислород — углерод карбонила, приводящее к образованию оксифиров



В отсутствие катализатора или с кислыми катализаторами происходит расщепление связи кислород — углерод метиленовой группы с образованием β -алкоксихлоридов



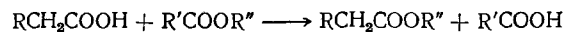
Механизм этого расщепления сходен с механизмом, предложенным для сложных эфиров (гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. А.2), поскольку лактоны можно рассматривать как внутримолекулярные сложные эфиры. Выходы при этой реакции получаются удовлетворительные.

а) **Получение этилового эфира α -этил- γ -оксимасляной кислоты.** 150 г α -этилбутиролактона в 500 мл абсолютного этилового спирта насыщают сухим хлористым водородом и оставляют стоять на 3 дня. Спирт отгоняют перегонкой, а остаток выливают в воду. Слой образовавшегося сложного эфира отделяют и соединяют с эфирными экстрактами водного слоя, все вместе высушивают и перегоняют, получая при этом 175 г (84%) указанного сложного эфира, т. кип. 78—80 °C/3 мм, d_4^{25} 0,9609 [122]; аналогичный способ получения этилового эфира γ -броммасляной кислоты описан в работе [125].

б) **Другие примеры.** 1) *Этиловый эфир 4-метилпентеновой кислоты* (86,5% из γ -метил- γ -пропилбутиролактона, тионилхлорида, этилового спирта и хлористого водорода) [123].

2) *Метиловый эфир β -оксипропионовой кислоты* (85% из β -пропиолактона, едкого натра и метилового спирта с последующим подкислением) [124].

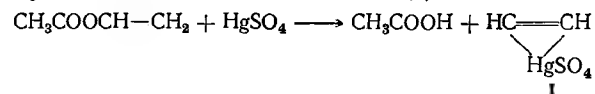
9. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ И КИСЛОТ (РЕАКЦИЯ ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИИ)



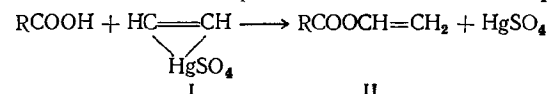
Этот обмен происходит, и часто с хорошими выходами, в случае N -ациламинокислот и при получении виниловых эфиров различных алифатических и ароматических карбоновых кислот. N -Ациламино-кислоты, например фталоилглицин или тозилглицин, превращаются в метиловые или этиловые эфиры под действием алкилформиата или алкилацетата [126]. Обычно в качестве катализаторов используют 96%-ную серную кислоту или моногидрат n -толуолсульфокислоты. Неацилированные аминокислоты, за исключением фенилаланина,

нельзя превратить в сложные эфиры при помощи такого катализатора, как серная кислота.

«Винильный обмен» требует применения в качестве катализатора ртутной соли сильной кислоты [127]. Температура при этой реакции должна поддерживаться в области 20—80 °C; более высокие температуры приводят к образованию диэфиров этилидена и ангидридов кислот. Этот метод синтеза позволяет получать более чистые мономеры, чем те, которые образуются в результате присоединения ацетилен к кислоте (разд. Б.5). Считают, что в этом случае соль ртути образует ацетиленовый комплекс (I)



реагирующий с кислотой с образованием сложного эфира (II)

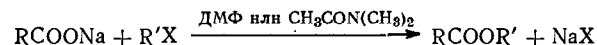


Механизм получения простого винилового эфира по этому методу рассмотрен в работе [128].

а) **Получение винилового эфира лауриновой кислоты** (53—59% из лауриновой кислоты, винилацетата, ацетата ртути и следов 100%-ной серной кислоты) [129].

б) **Получение метилового эфира N -тозилглициновой кислоты** (90% из N -тозилглицина, метилацетата и 96%-ной серной или моногидрата n -толуолсульфокислоты при 20 °C в течение 4—5 дней) [126].

10. ИЗ СОЛЕЙ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С АЛКИЛГАЛОГЕНИДАМИ

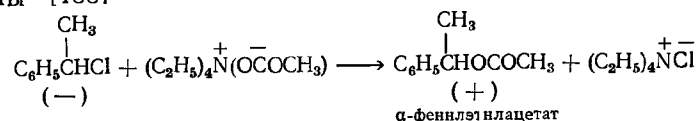


Эта реакция обмена дает высокие выходы с галогенпроизводными, способными к реакции замещения по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ в апротонных растворителях. Хорошие выходы метиловых эфиров высокой степени чистоты получаются с иодистым метилом, бикарбонатом натрия и соответствующей кислотой при проведении реакции в диметилацетамиде при комнатной температуре [130]. При реакции с другими алкилгалогенидами синтезирован ряд сложных эфиров (пример а). Можно использовать для этой реакции соль натрия или серебра с триэтиламино в качестве катализатора (пример в.2) или саму свободную кислоту с триэтиламино [131]. Фенацетовые эфиры, получаемые этим методом, используют для характеристики карбоновых кислот.

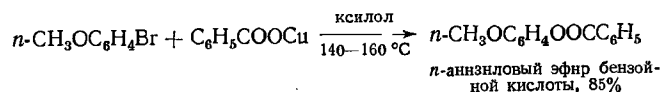
При получении тритиловых эфиров следует предпочесть бромистый тритил хлористому, поскольку он более реакционноспособен

и менее гигроскопичен и его можно применять с безводной серебряной, натриевой или калиевой солью [132].

При реакции соли, уксуснокислого тетраэтиламмония, с оптически активным галогенпроизводным образуется сложный эфир с меньшей степенью рацемизации, чем при применении уксусной кислоты [133]



Реакция медной соли кислоты с каким-либо арилгалогенидом в высококипящем растворителе — единственно пригодный способ получения ариловых эфиров из арилгалогенидов. В качестве промежуточного соединения образуется медьорганическое соединение [134]



Эту реакцию можно применять также в случае винилгалогенидов с целью получения виниловых эфиров.

а) Получение бутилового эфира уксусной кислоты (95—98% из бромистого бутила и ацетата калия в диметилформамиде при 90—100 °C в течение 2 ч; в качестве растворителя можно применять также диметилсульфоксид) [135].

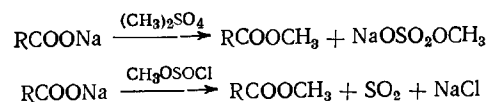
б) Получение *п*-нитробензильного эфира уксусной кислоты (78—82% из ацетата натрия и *п*-нитробензилхлорида в ледяной уксусной кислоте) [136].

в) Другие примеры. 1) *п*-Бромфенацильный эфир гексин-5-овой кислоты (91,5% из натриевой соли этой кислоты и бромистого *п*-бромфенацила) [137].

2) Бензильный эфир бензойной кислоты (95% из натриевой соли бензойной кислоты и хлористого бензила в присутствии триэтиламина в качестве катализатора) [138].

3) Тритильный эфир пропионовой кислоты (86% из 0,03 моля бромистого тритила и 0,04 моля пропионата серебра в 100 мл безводного циклогексана при кипячении в атмосфере азота в течение 3 ч) [132].

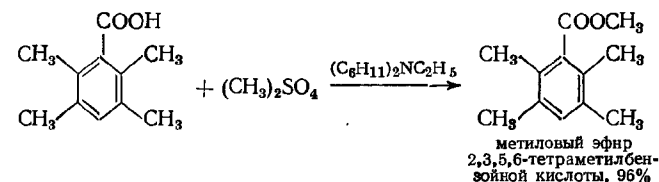
11. ИЗ СОЛЕЙ ИЛИ КИСЛОТ И ДРУГИХ АЛКИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ



При этом методе синтеза обычно в качестве алкилирующего агента применяют диметилсульфат; кроме того, используются ал-

килпирокарбонаты [139], алкилсиликаты [140], алкилфосфонаты [141], ацетали [142, 143] и даже алкилхлорсульфиты [144]. В последнем случае эфир получается в результате пиролиза реакционной смеси с выделением двуокиси серы. Алкилирование, как правило, проводят в щелочной среде; в этих условиях алкилируется как пространственно затрудненная, так и незатрудненная карбоксильная группа. При проведении реакции в кислых условиях алкилируется только пространственно незатрудненная карбоксильная группа [145]. Выходы часто получаются высокие.

В методе, предложенном недавно, свободную кислоту алкилируют при помощи какого-нибудь алкилсульфата и дициклогексилэтиламина в качестве акцептора протонов [146]



Выходы некоторых эфиров составляют 96—97% (метилловые эфиры) и 84% (этиловые эфиры).

а) Получение 1-карбометоксифенотиазина. 1-Карбоксифенотиазин кипятят с диметилсульфатом и безводным K_2CO_3 в ацетоне в течение 18 ч. Сложный эфир, выход которого составляет 80%, после кристаллизации из смеси ацетона с петролейным эфиром имеет т. пл. 113—114 °C [147].

б) Другие примеры. 1) Этиловый эфир 4-формилфеноксиуксусной кислоты (92,5% из этилпирокарбоната и этой кислоты при 80 °C в течение 3 ч) [139].

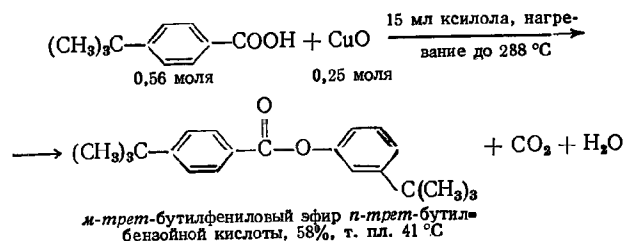
2) Различные эфиры ароматических карбоновых кислот (28—90% при применении метилсульфата и бикарбоната натрия в ацетоне или метиловом спирте) [148].

3) Бутиловый эфир 2,4,6-триметилбензойной кислоты (71% при применении бутилхлорсульфита и натриевой соли этой кислоты в присутствии или в отсутствие бензола с последующим пиролизом) [144].

12. ИЗ МЕДНЫХ СОЛЕЙ

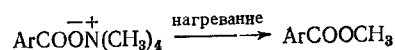
Эта реакция дает возможность осуществить весьма необычный синтез эфиров арилбензойных кислот. При пиролизе медной соли ароматической кислоты образуется с хорошим выходом сложный эфир. Необычным является то, что арильная группа становится в *орто*-положение по отношению к присутствующей вначале карбо-

кислой группе, выделяющейся в процессе реакции, как показано ниже:



Механизм этой реакции, возможно, представляет собой циклозамещение, но он еще не установлен окончательно [149]. Окись меди частично может быть заменена воздухом.

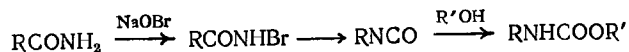
13. ИЗ ТЕТРААЛКИЛАММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ



Этот метод синтеза первоначально применялся для получения сложных эфиров пространственно затрудненных бензойных кислот. Метилловые эфиры 2,4,6-триметил- и 2,4,6-триэтилбензойной кислот получены с выходом от 63 до 90% [150]. Сложный эфир также образуется при непосредственном нагревании четвертичного галогенида аммония с ацетатом натрия и уксусной кислотой [151].

а) Получение *о*-метилбензилового эфира уксусной кислоты (88—91% из 2-метилбензилэтилдиметиламмонийбромида, ацетата натрия и ледяной уксусной кислоты) [151].

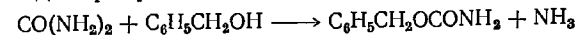
14. ИЗ АМИДОВ



Превращение амидов в сложные эфиры — термодинамически невыгодная реакция и поэтому требует специальных условий, как показано в примере а. И действительно, реакция легко осуществляется лишь в необычных условиях. В качестве одного из примеров приведем гладкое превращение *о*- или *п*-нитроацетанилидов в сложные эфиры при взаимодействии со спиртами в присутствии алкоголята натрия [152]. При этом, очевидно, происходит алкоголиз через анион нитроацетан лида $\text{CH}_3\text{CO}^-\text{NC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$.

Амиды можно превратить в изоцианаты реакцией Гофмана с гипобромитом, а изоцианаты затем превратить в карбаматы действием спирта (пример б). Поскольку мочевины при нагревании превращаются в изоциановую кислоту $\text{HN}=\text{C}=\text{O}$, она может реагировать со спиртами, образуя в качестве производных сначала изоциановую кислоту, а затем алкилкарбаматы (уретаны). Так, например, бен-

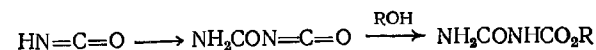
зилкарбамат легко получается при кипячении мочевины и бензильного спирта до прекращения выделения аммиака



Любое соединение, приводящее к образованию изоцианата, является потенциальным источником карбамата, если проводить реакцию в каком-нибудь спирте в качестве растворителя. Так, например, при облучении азиды кислоты в этиловом спирте образуется уретан [153] (см. также пример б)

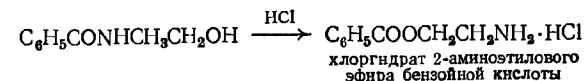


Из изоциановой кислоты, которая, вероятно, в кислых растворах сначала димеризуется, можно получить эфиры аллофановой кислоты

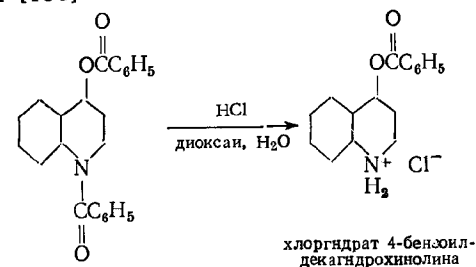


Многие эфиры аллофановой кислоты и целлосольва представляют собой кристаллические соединения и удобны для получения производных.

Наиболее удобным, хотя и имеющим ограниченное применение, методом превращения амида в сложный эфир является перегруппировка β -оксиэтиламида под влиянием концентрированной соляной кислоты



Пример г иллюстрирует эту реакцию, согласующуюся с преимущественным расщеплением амида в смешанном растворе диоксана с соляной кислотой [154]



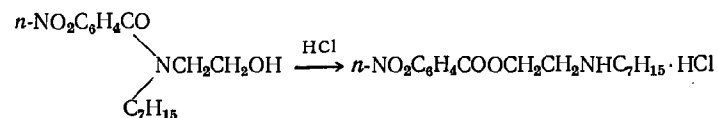
а) Получение метилового эфира бензойной кислоты из бензамида. 1 моль метилового спирта медленно добавляют к 162 г продажной

полифосфорной кислоты. Бензамид (0,2 моля) добавляют к метилполифосфату и смесь нагревают в течение 40 ч до 190 °С. Реакционную смесь выливают в воду, отделяют фильтрованием несколько граммов черного полимерного вещества, а фильтрат экстрагируют бензолом. От бензольного экстракта отгоняют растворитель, а остаток перегоняют при температуре 100—105 °С в вакууме водоструйного насоса и в результате получают 22 г (80 %) метилового эфира бензойной кислоты. Остаток от перегонки дает 3 г бензойной кислоты. При проведении такой же реакции с бензанилидом получают 75 % метилового эфира бензойной кислоты [155].

б) Получение метилового эфира пентадецилкарбаминовой кислоты. 0,1 моля амида пальмитиновой кислоты, растворенного в 69 г метилового спирта, смешивают с 0,2 моля метилата натрия в 115 г метилового спирта. Затем добавляют 0,1 моля брома и смесь нагревают на паровой бане в течение 10 мин. Раствор нейтрализуют несколькими каплями уксусной кислоты, а спирт удаляют отгонкой. Остаток промывают водой для удаления бромистого натрия, растворяют в гексане для удаления нерастворимой в этом растворителе пальмитиновой кислоты и перекристаллизовывают из спирта (выход 83—94 %), т. пл. 61—62 °С [156].

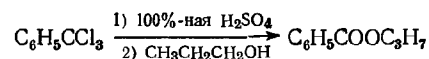
в) Получение 2-метоксиэтилового эфира аллофановой кислоты. На 15,2 г 2-метоксиэтанола в 150 мл диоксана действуют безводным цианистым натрием (39 г) в течение 2 ч, пропуская одновременно через смесь ток сухого хлористого водорода. Затем эту смесь отгоняют в вакууме водоструйного насоса и экстрагируют эфир аллофановой кислоты эфиром; выход 21 г (65 %). При перекристаллизации его из эфира получают бесцветные кристаллы, т. пл. 163 °С [157].

г) Получение хлоргидрата β-N-н-гептиламиноэтилового эфира п-нитробензойной кислоты (около 75 % из N-п-нитробензоил-N-



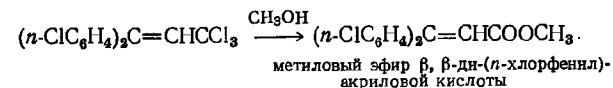
гептил-β-аминоэтанола и 1,1 экв концентрированной соляной кислоты) [158].

15. ИЗ ТРИГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ



Эта реакция проводилась с различными замещенными бензотрихлоридами и бензотрихлоридами, причем выходы составляли от 42 до 90 % [159]. Для более лабильных тригалогензамещенных, таких,

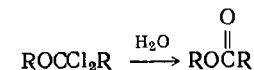
как 3,3,3-трихлор-1,1-ди-(*n*-хлорфенил)пропен-1, при кипячении его с метиловым спиртом выход сложного эфира составляет 95 % [160].



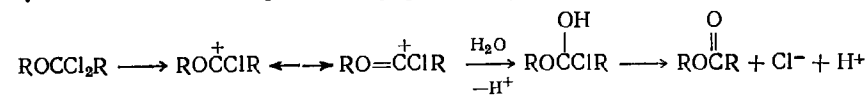
а) Получение *n*-пропилового эфира бензойной кислоты. 48,9 г бензотрихлорида и 35 г 100 %-ной серной кислоты нагревают до тех пор, пока не начнется реакция, и затем еще в течение 1 ч при перемешивании. Затем охлажденную смесь осторожно приливают при перемешивании к 60 г пропилового спирта. После кипячения с обратным холодильником в течение 30 мин выливают смесь в холодную воду; при этом образуется эфирный слой, который после очистки обычным образом дает указанный эфир с т. кип. 229—231 °С (81 %) [159].

б) Получение метилового эфира β, β-ди-(*n*-хлорфенил)акриловой кислоты (95 % из 3,3,3-трихлор-1,1-ди-(*n*-хлорфенил)пропена-1 и метилового спирта [160].

16. ИЗ α,α-ДИГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ



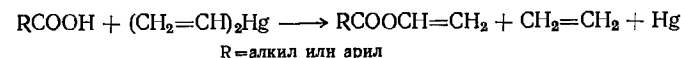
Сложные эфиры можно получить из α,α-дихлоралкилзамещенных простых эфиров при гидролизе их водой [161]. Для гидролиза α,α-дифторалкилзамещенных простых эфиров необходимо применять более сильные гидролизующие агенты, такие, как 95 %-ную серную кислоту [162, 163]. Выходы при этих реакциях гидролиза составляют от 55 до 83 %. Механизм этого расщепления точно не установлен [163], но можно предполагать, что этот гидролиз протекает с большей легкостью, чем гидролиз тригалогензамещенных, в результате влияния простой эфирной группы



а) Получение этилового эфира хлорфторуксусной кислоты (65—68 % из 2-хлор-1,1,2-трифторэтилэтилового эфира и 96 %-ной серной кислоты) [162].

б) Получение этилового эфира уксусной кислоты (85 % из α,α-дихлордиэтилового эфира и воды) [161].

17. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ДИВИНИЛРТУТИ



Этот метод синтеза применим только для получения сложных виниловых эфиров, простых виниловых эфиров (из фенола) и винилсульфидов (из тиофенола или алкилтиола) [164]. Для проведения реакции ароматическую или алифатическую карбоновую кислоту нагревают саму по себе или в каком-нибудь растворителе с дивинилртутью, полученной из хлорида ртути(II) и винилмагнийбромида в тетрагидрофуране [165]. В отсутствие растворителя реакция обычно проходит более чем на 50% за время меньше 5 мин при нагревании на паровой бане. Для безопасности реакцию необходимо проводить в хорошо вентилируемой тяге, поскольку дивинилртуть высоко токсична. Если проводить реакцию в инертном растворителе, можно выделить образующийся в качестве промежуточного соединения винилртутный эфир $\text{RCOONgCH}=\text{CH}_2$. Выходы виниловых сложных эфиров составляют от 38 до 74%.

а) Получение винилового эфира уксусной кислоты. 25,5 г (0,1 моля) дивинилртути и 13,2 г (0,22 моля) уксусной кислоты нагревают на паровой бане в течение 30 мин. В результате экстракции 100 мл эфира, промывания 5%-ным раствором NaHCO_3 и водой, высушивания и перегонки при атмосферном давлении получают 74% указанного эфира [164].

1. Thompson T. J., Leuck G. J., J. Am. Chem. Soc., **44**, 2894 (1922).
2. Vogel A. I., J. Chem. Soc., **1948**, 624.
3. Топчиев А. В., Загородний С. В., Паушкин Я. Н., Фтористый бор и его соединения как катализаторы в органической химии, изд-во АН СССР, 1956, стр. 297.
4. Hallas G., J. Chem. Soc., **1965**, 5770.
5. Calmon C., Kressman T. R. E., Ion Exchangers in Organic and Biochemistry, Interscience Publishers, New York, 1957, p. 668; Vochner M. B. et al., Ind. Eng. Chem. Fundamentals, **4**, 314 (1965).
6. Физер Л., Физер М., Реагенты для органического синтеза, т. II, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 309—310.
7. Рерберг Ч., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 16.
8. Нателсон С., Готтфрид С., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 505.
9. Baker B. R. et al., J. Org. Chem., **12**, 138 (1947).
10. Lorette N. B., Brown J. H., Jr., J. Org. Chem., **24**, 261 (1959).
11. Бейсбергер А., Киблер Ч., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 314.
12. Klostergaard H., J. Org. Chem., **23**, 108 (1958).
13. Clinton R. O., Laskowski S. C., J. Am. Chem. Soc., **70**, 3135 (1948).
14. Физер Л., Физер М., Реагенты для органического синтеза, т. II, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 290.
15. Bender M. L., Chem. Rev., **60**, 53 (1960).
16. Zimmermann H., Rudolph J., Angew. Chem., **77**, 65 (1965).
17. Newman M. S., Steric Effects in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, New York, 1956, p. 203.
18. Newman M. S., J. Am. Chem. Soc., **63**, 2431 (1941).
19. Cohen H., Mier D. J., Chem. Ind. (London), **1965**, 349.
20. Parish R. C., Stock L. M., J. Org. Chem., **30**, 927 (1965).
21. Brewster J. H., Clotti C. J., Jr., J. Am. Chem. Soc., **77**, 6214 (1955).
22. Hennion G. F., Barrett S. O., J. Am. Chem. Soc., **79**, 2146 (1957).

23. Kloss J., Angew. Chem., **69**, 135 (1957).
24. Vorbrüggen H., Angew. Chem., Intern. Ed. Engl., **2**, 211 (1963); Brechbühler H. et al., ibid., **2**, 212 (1963); Helv. Chim. Acta, **48**, 1746 (1965).
25. Brenner M., Huber W., Helv. Chim. Acta, **36**, 1109 (1953).
26. Patel R. P., Price S., J. Org. Chem., **30**, 3575 (1965).
27. Theobald J. M. et al., J. Chem. Soc., **1963**, 1927.
28. Reichstein T. et al., Helv. Chim. Acta, **36**, 1295 (1953).
29. Дауб Г., Джонсон У., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 36.
30. Bader A. R., Konotowicz A. D., J. Am. Chem. Soc., **75**, 5416 (1953).
31. Almirante L., Tosolini G., J. Org. Chem., **26**, 177 (1961).
32. Sussman S., Ind. Eng. Chem., **38**, 1228 (1946).
33. Rogozinski M., J. Gas Chromatog., **2**, 328 (1964).
34. Эльзль Э., Фиск М., Проссер Т., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 75.
35. Davidson D., Bernhard S. A., J. Am. Chem. Soc., **70**, 3426 (1948).
36. Мизович В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 578.
37. Cook P. F. E., Showler A. J., J. Chem. Soc., **1965**, 4594.
38. McFarland J. W., J. Org. Chem., **28**, 2179 (1963).
39. Offenbauer R. D., J. Chem. Ed., **41**, 39 (1964).
40. Хаузер Ч., Худзон Б., Абрамович Б., Шиверс Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 122.
41. Спасов А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 124.
42. Spassow A., Chem. Ber., **75**, 779 (1942).
43. Menaldi F. A., Rec. Trav. Chim., **49**, 967 (1930).
44. Kochi J. K., Hammond G. S., J. Am. Chem. Soc., **75**, 3443 (1953).
45. Tarbell D. S. et al., J. Am. Chem. Soc., **82**, 3982 (1960).
46. Волак Э., Мак-Уиртер Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 442.
47. Gresham T. L. et al., J. Am. Chem. Soc., **70**, 1003 (1948).
48. Blicke F. F., Lilienfeld W. M., J. Am. Chem. Soc., **65**, 2281 (1943).
49. Bartlett P. D., Ross S. D., J. Am. Chem. Soc., **69**, 460 (1947).
50. McElvain S. M., Carney T. P., J. Am. Chem. Soc., **68**, 2592 (1946).
51. Форд-Мур А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 266.
52. Хиккинботтом В., Реакции органических соединений, ГОНТИ НКТП, М., 1939, стр. 114.
53. Шрайнер Р., Фьюсон Р., Систематический качественный анализ органических соединений, ИЛ, М., 1950, стр. 167—168.
54. Cason J., Kraus K. W., J. Org. Chem., **26**, 2624 (1961).
55. Youngs C. G., J. Am. Oil Chemists' Soc., **35**, 416 (1958).
56. Волак Э., Мак-Уиртер Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 442.
57. Jenkins G. L., Kellett J. G., Jr., J. Org. Chem., **27**, 624 (1962).
58. King J. F., Durst T., J. Am. Chem. Soc., **86**, 287 (1964).
59. Taylor E. C. et al., J. Am. Chem. Soc., **90**, 2422 (1968).
60. Olah G. A. et al., J. Am. Chem. Soc., **84**, 2733 (1962).
61. Причард В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 136.
62. Бекер Р., Бордвелл Ф., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 121.
63. Браун Ч., Кук К. Д., Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 129.
64. Erdos J., Angew. Chem., **63**, 329 (1951).
65. Adickes F., J. Prakt. Chem., **161**, 271 (1943).
66. The Miner Laboratories, Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 453.
67. Кусков В. К., Жукова В. А., Изв. АН СССР, сер. хим., **1956**, 733.
68. Ntraz S., Roczniki Chem., **31**, 10 47 (1957).

69. Birch S. F. et al., J. Chem. Soc., **1952**, 1363.
70. Кон А., Херриес Э., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 250.
71. Chattaway F. D., J. Chem. Soc., **1931**, 2495.
72. Bedoukian P. Z., J. Am. Chem. Soc., **66**, 1325 (1944).
73. Bedoukian P. Z., J. Am. Chem. Soc., **67**, 1430 (1945).
74. Windholz T. B., J. Org. Chem., **25**, 1703 (1960).
75. Green M., Chem. Ind. (London), **1961**, 435.
76. Корсон Б., Салиани И., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 68.
77. Кейзон Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 459.
78. Mazdiyasni K. S. et al., J. Chem. Eng. Data, **11**, 277 (1966).
79. Rutherford K. G. et al., J. Org. Chem., **28**, 582 (1963).
80. Lacey R. N., Advan. Org. Chem., **1960**, 213.
81. Hurd C. D., Roe A. S., J. Am. Chem. Soc., **61**, 3355 (1939).
82. Claborn H. V., Smith L. T., J. Am. Chem. Soc., **61**, 2727 (1939).
83. Hurd C. D., Hoffman W. A., J. Org. Chem., **5**, 212 (1940).
84. Gwynn B. H., Degering E. F., J. Am. Chem. Soc., **64**, 2216 (1942).
85. Quinkert G., Angew. Chem., Intern. Ed. Engl., **4**, 211 (1965).
86. Boese A. B., Jr., Ind. Eng. Chem., **32**, 16 (1940).
87. Kimel W., Cope A. C., J. Am. Chem. Soc., **65**, 1992 (1943).
88. Sauer J. C., J. Am. Chem. Soc., **69**, 2444 (1947).
89. McElvain S. M. et al., J. Am. Chem. Soc., **73**, 3807 (1951).
90. Шрайнер Р., Фьюсон Р., Систематический качественный анализ органических соединений, ИЛ, М., 1950, стр. 166.
91. Hurd C. D., Green F. O., J. Am. Chem. Soc., **63**, 2201 (1941).
92. Ulrich L. H., Adams R., J. Am. Chem. Soc., **43**, 660 (1921).
93. Hauser C. R. et al., J. Am. Chem. Soc., **72**, 847 (1950).
94. Wegscheider R., Späth E., Monatsh., **30**, 825 (1909).
95. Берти Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 18.
96. Späth E., Schmid H., Chem. Ber., **73**, 243 (1940).
97. Bobbitt J. M., Scolat D. A., J. Org. Chem., **25**, 560 (1960).
98. Davey W., Tivey D. J., J. Chem. Soc., **1958**, 1230.
99. Morgan D. J., Chem. Ind. (London), **1959**, 854.
100. Kyrides L. P. et al., J. Org. Chem., **12**, 577 (1947).
101. James F. L., Bryan W. H., J. Org. Chem., **23**, 1225 (1958).
102. Piepenbrink H.-F., Ann. Chem., **572**, 83 (1951).
103. Cope A. C., Fenton S. W., J. Am. Chem. Soc., **73**, 1668 (1951).
104. Rising M. M., Zee T.-W., J. Am. Chem. Soc., **49**, 541 (1927).
105. Dahn H., Hauth H., Helv. Chim. Acta, **42**, 1214 (1959).
106. Glatfeld J. W. E., Lee E. C., J. Am. Chem. Soc., **62**, 354 (1940).
107. Кимболл Р., Джефферсон Д., Пайк А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 596.
108. Smith H. A. et al., J. Am. Chem. Soc., **71**, 3772 (1949).
109. Abramovitch B., Hauser C. R., J. Am. Chem. Soc., **64**, 2720 (1942).
110. Марсел К., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 577.
111. Whitmore F. C. et al., J. Am. Chem. Soc., **67**, 1071 (1945).
112. Billman J. H. et al., J. Am. Chem. Soc., **69**, 2058 (1947).
113. Ребере Ч., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 116.
114. Зайер Дж., Хейн Б., Бутвелл П., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 310.
115. Рид Е., Кокерилл Ф., Мейер Дж., Кокс В., Рухов Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 401.
116. Reimer M., Downes H. R., J. Am. Chem. Soc., **43**, 945 (1921).
117. Hatch G. B., Adkins H., J. Am. Chem. Soc., **59**, 1694 (1937).
118. Bader A. R. et al., J. Am. Chem. Soc., **73**, 4195 (1951).

119. Hagemeyer H. J., Jr., Hull D. C., Ind. Eng. Chem., **41**, 2920 (1949).
120. Linstead R. P., Meade E. M., J. Chem. Soc., **1934**, 935.
121. Rydon H. N., J. Chem. Soc., **1937**, 1340; Brown G. B., Partridge C. W. H., J. Am. Chem. Soc., **66**, 839 (1944).
122. Metncke E. R., McElvain S. M., J. Am. Chem. Soc., **57**, 1443 (1935).
123. Cason J. et al., J. Am. Chem. Soc., **66**, 1764 (1944).
124. Gresham T. L. et al., J. Am. Chem. Soc., **70**, 1004 (1948).
125. Lavety J., Proctor G. R., Org. Syn., **45**, 42 (1965).
126. Taschner E., Wasielewski C., Ann. Chem., **640**, 142 (1961).
127. Adelman R. L., J. Org. Chem., **14**, 1057 (1949).
128. Watanabe W. H., Conlon L. E., J. Am. Chem. Soc., **79**, 2828 (1957).
129. Свэрн Д., Джордан Э., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 123.
130. Parker A. J., Advan. Org. Chem., **5**, 37 (1965).
131. Moreland W. T., Jr., J. Org. Chem., **21**, 820 (1956); Mills R. H. et al., Chem. Ind. (London), **1962**, 2144.
132. Berlin K. D. et al., J. Org. Chem., **27**, 3595 (1962).
133. Steigman J., Hammett L. P., J. Am. Chem. Soc., **59**, 2536 (1937).
134. Cohen T., Lewin A. H., J. Am. Chem. Soc., **88**, 4521 (1966).
135. Yoneda S. et al., Kogyo Kagaku Zasshi, **69**, 641 (1966) [C. A., **66**, 1002 (1967)].
136. Хартман В., Парс Э., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 351.
137. Schulte K. E., Reiss K. P., Chem. Ber., **86**, 777 (1953).
138. Whitmore F. C. et al., Ind. Eng. Chem., **39**, 1300 (1947).
139. Thoma W., Rinke H., Ann. Chem., **624**, 30 (1959).
140. Sumrell G., Ham G. E., J. Am. Chem. Soc., **78**, 5573 (1956).
141. Hoffman F. W., Weiss H. D., J. Am. Chem. Soc., **79**, 4759 (1957).
142. Brechbühler H. et al., Angew. Chem., **75**, 296 (1963).
143. Vorbrüggen E., Angew. Chem., **75**, 296 (1963).
144. Newman M. S., Fones W. S., J. Am. Chem. Soc., **69**, 1046 (1947).
145. Cachia M., Wahl H., Compt. Rend., **245**, 1249 (1957).
146. Stodola F. H., J. Org. Chem., **29**, 2490 (1964).
147. Massie S. P., Kadaba P. K., J. Org. Chem., **21**, 347 (1956).
148. Hirze U. N. et al., J. Univ. Bombay, Sect. A, **22**, Pt. 5 (Science No. 35), **14** (1954); [C. A., **49**, 11594 (1955)].
149. Toland W. G., J. Am. Chem. Soc., **83**, 2507 (1961).
150. Fuson R. C. et al., J. Am. Chem. Soc., **61**, 1290 (1939).
151. Бразен У., Хаузер Ч., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 47.
152. Marvel E. et al., J. Am. Chem. Soc., **79**, 1076 (1957).
153. Horner L., Spietschka E., Chem. Ber., **88**, 934 (1955).
154. Мустрюков Э. А., Кучеров В. Ф., Изв. АН СССР, сер. хим., **1961**, 1345.
155. Chambers R. A., Kinetic and Mechanistic Study on Dealkylation of Alkylaryl-amines and the Methylation of Aromatic Amines with Methanol in Polyphosphoric Acid, Ph. D. Thesis, Vanderbilt University, 1962.
156. Jeffreys E., Am. Chem. J., **22**, 14 (1899).
157. Lane E. S., J. Chem. Soc., **1951**, 2764.
158. Reaenberg J. R., Goldberg S. D., J. Am. Chem. Soc., **67**, 933 (1945).
159. LeFave G. M., Scheurer P. G., J. Am. Chem. Soc., **72**, 2464 (1950).
160. Roedig A., Niedenbruck H., Chem. Ber., **90**, 673 (1957).
161. Hestling L. et al., Rec. Trav. Chim., **76**, 969 (1957).
162. Ингелунд Б., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 101.
163. Young J. A., Tarrant P., J. Am. Chem. Soc., **71**, 2432 (1949).
164. Foster D. J., Tobler E., J. Am. Chem. Soc., **83**, 851 (1961).
165. Reynolds G. F. et al., J. Org. Chem., **23**, 1217 (1958).

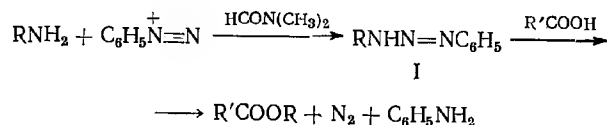
Б. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ТИПА

В настоящем разделе рассматриваются реакции, в которых электрофильные частицы, образующиеся из какой-нибудь функциональной группы, имеющей алкильный заместитель, атакуют молекулы кислот или какой-нибудь ион типа иона ацилия атакуют молекулу спирта. Между данным разделом и разд. А нельзя провести четкой границы, поскольку некоторые сложные эфиры, очевидно, образуются по механизму S_N1 расщепления спирта. Эта последняя реакция включена в разд. А, поскольку граница между механизмом S_N1 и S_N2 является иллюзорной и один механизм сливается с другим. С другой стороны, синтезы, приведенные в данном разделе, не имеют отчетливых аналогий. При них образуются электронодефицитные или октетдефицитные промежуточные соединения.

1. ИЗ АМИНОВ

При диазотировании аминов в растворах карбоновых кислот или ангидридов следовало бы ожидать образования сложных эфиров, однако подобных реакций, по-видимому, проведено мало [1] (пример б). При таких реакциях этерификации необходимо принимать в расчет конкурирующие реакции, например образование олефинов. Наиболее разработан метод, предложенный Уайтом, в котором амид нитрозируют и N-нитрозоамид разлагают в уксусной кислоте и уксусном ангидриде (пример а).

Другим методом является разложение триазена (1)



Выходы сложных эфиров составляют обычно 40—60% при одновременном образовании олефинов [2].

а) **Получение бутилового эфира уксусной кислоты.** Смесь 0,01 моля бутиламина и 0,015 моля уксусной кислоты охлаждают до -80°C и действуют 0,01 моля уксусного ангидрида. Затем избыток кислоты удаляют перегонкой. На сырой амид, остающийся в остатке, действуют смесью 10 мл уксусной кислоты и 50 мл уксусного ангидрида, охлажденных до 0°C , а затем добавляют порциями 15 г нитрита натрия. Затем смесь оставляют стоять при такой температуре, чтобы происходило непрерывное выделение азота. После прекращения выделения азота смесь выливают в воду, экстрагируют эфиром, высушивают и перегоняют. Выход эфира 56% [3].

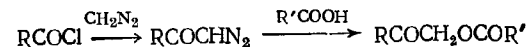
б) **Получение D- α -ацетоксиизовалериановой кислоты** (59% из D-валина и изоамилнитрита в ледяной уксусной кислоте, содержащей ацетат натрия) [4].

2. АЛКИЛИРОВАНИЕ КИСЛОТ ДИАЗОАЛКАНАМИ И ОЛЕФИНОВ ДИАЗОЭФИРАМИ

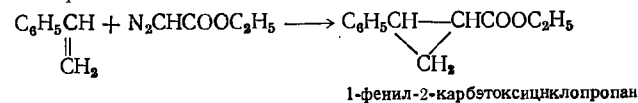


Этот метод синтеза рассмотрен в гл. 6 «Простые эфиры», разд. Б.2. Поскольку карбоновая кислота содержит наиболее активный водород, обычно при применении диазометана выходы метиловых эфиров очень высоки; хорошим источником для получения диазометана служит имеющийся в продаже бис-(N-метил-N-нитрозо)-терефталамид [5]. Метод обладает некоторыми преимуществами перед другими методами получения эфиров сложных пептидов, у которых свободная аминогруппа защищена 2,4-динитрофенильной группой [6].

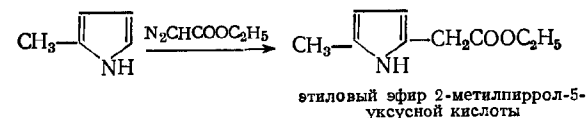
Рассматриваемый здесь метод применим также к замещенным диазоалканам, например к диазокетонам, которые легко получить из хлорангидридов кислот и диазометана



Сложноэфирные группы, входящие в диазосоединение, можно ввести посредством присоединения к ненасыщенным соединениям [7]



или посредством алкилирования гетероциклов [8]



Выходы при реакциях с диазоэфирами хуже, чем в других случаях.

а) **Получение диметилового эфира 2-метил-3-аминопиридин-4,5-дикарбоновой кислоты.** Суспензию 17 г моногидрата 2-метил-3-аминопиридин-4,5-дикарбоновой кислоты в 200 мл метилового спирта обрабатывают 500 мл раствора хлористого метилена, содержащего диазометан, получаемый из 42 г нитрозометилмочевины. После прекращения выделения азота раствор фильтруют и упаривают при пониженном давлении до сиропообразного состояния. Этот сироп растворяют в этилацетате, фильтруют и фильтрат снова упаривают до сиропообразного состояния. После кристаллизации из петролейного эфира получают 16 г (90%) указанного диметилового эфира. После перекристаллизации из смеси этилацетата и петролейного эфира т. пл. $94-95^\circ\text{C}$ [9].

б) **Другие примеры.** 1) *Бензиловый эфир миндальной кислоты* (70% из миндальной кислоты и фенилдиазометана, получаемого из азобензила) [10].

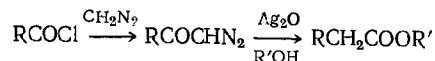
2) Метилловый эфир 1-(—)-окси-N-ацетилпролина (95% из соответствующей кислоты) [11].

3) β-Нафтилацетоксиметилкетон (72% из хлорангидрида β-нафтойной кислоты, diazometана и уксусной кислоты) [12].

4) Бензгидриловый эфир бензойной кислоты (100% из бензойной кислоты и дифенилдиазометана) [13].

3. ПЕРЕГРУППИРОВКА ДИАЗОКЕТОНОВ

(ПЕРЕГРУППИРОВКА АРНДА — ЭЙСТЕРА И ВОЛЬФА)



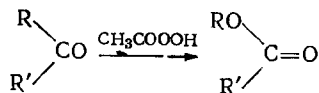
Этот метод синтеза рассмотрен довольно подробно в гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. Ж.1. Приводимая здесь реакция отличается от этого метода только тем, что на последней стадии применяют преимущественно спирт, а не воду. Для этой стадии применяют практически те же реагенты, что и при получении кислот, хотя при получении сложных эфиров некоторые успехи были достигнуты при облучении (пример 6.2), при применении иодида меди(I) в ацетонитриле [14] и бензоата серебра в триэтиламинe [15] (пример 6.1). При применении последнего было показано, что для успешного проведения реакции необходимо наличие водородного атома в α-положении как к карбонильной, так и к диазогруппе.

а) Получение этилового эфира α-нафтилуксусной кислоты (73—82% из соответствующего диазокетона, окиси серебра и этилового спирта) [16].

б) Другие примеры. 1) Метилловый эфир *n*-метоксифенилуксусной кислоты (84% из соответствующего диазокетона, бензоата серебра, триэтиламина и метилового спирта) [15].

2) Метилловый эфир β,γ,γ,γ-тетрахлоркротоновой кислоты (71% из соответствующего диазокетона в метиловом спирте при облучении ультрафиолетовым светом) [17].

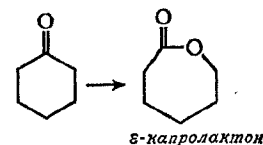
4. ОКИСЛЕНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НАДКИСЛОТОЙ (РЕАКЦИЯ БАЙЕРА — ВИЛЛИГЕРА)



Опубликован обзор [18], посвященный этому методу синтеза. Этот метод применим как к альдегидам, так и к кетонам, но используется он в основном для кетонов. Цикланоны при реакции с кислотой Каро (мононадсерная кислота H_2SO_5) в этиловом спирте дают прекрасные выходы этиловых эфиров ω-оксиалифатических кислот с тем же числом атомов углерода [19], а с надмуравьиной кислотой они дают хорошие выходы лактонов (пример 6.5). Оксibenзальдегиды образуют оксифениловые эфиры муравьиной кислоты [20].

Надуксусная [20, 21], надбензойная [22] и надтрифторуксусная [23] кислоты, перекись водорода с трехфтористым бором [24], кислота Каро [19], надмалеиновая кислота [25] и имеющаяся в продаже *m*-хлорнадбензойная кислота — все эти реагенты применяют в качестве окислителей. Из них особенно привлекательна надтрифторуксусная кислота. При применении этого реагента можно избежать переэтерификации сложного эфира кислотой, проводя реакцию в буферном растворе, например в кислом динатрийфосфате. Выходы в этой реакции получаются различные, но они могут составлять и 80—90%.

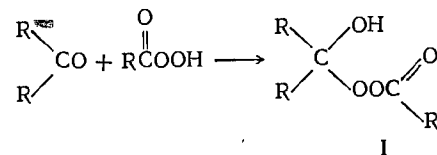
Применение надуксусной кислоты в инертном растворителе при окислении циклопентанона и различных циклогексанонов приводит к образованию мономерных лактонов с высокими выходами [26] (пример 6.5).



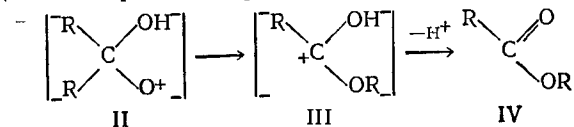
Из циклогептанона и циклооктанона, напротив, образуются значительные количества соответствующих двухосновных кислот.

Однако высшие кетоны, например циклододеканон, можно превратить в лактоны (выход 51%), применяя большой избыток надуксусной кислоты в ацетоне и концентрированную серную кислоту [27]. Кроме лактона, с выходом 25% образуется додекандикарбоновая кислота.

Механизм реакции Байера — Виллигера исследовался во многих работах [28]. Оказалось, что сначала образуется комплекс I



Этот комплекс теряет RCOO^- и в результате миграции группы R в образовавшемся катионе II получается соединение III, которое после выделения протона переходит в сложный эфир IV [24].



Та группа R, которая присоединяется к наиболее электронодефицитному атому кислорода, обладает наибольшей электронодонорной

способностью, т. е. порядок миграции $\text{Ag} > (\text{CH}_3)_2\text{CH} > \text{CH}_3\text{CH}_2 > \text{CH}_3$ оказывается таким же, как и порядок миграции при перегруппировке Бекмана.

а) Получение изобутилового эфира уксусной кислоты. Раствор надтрифторуксусной кислоты получают, добавляя по каплям 50,8 мл трифторуксусного ангидрида к суспензии 8,2 мл 90%-ной перекиси водорода в 50 мл холодного хлористого метилена. Этот раствор в течение 20 мин добавляют при перемешивании к суспензии 130 г сухого тонкоизмельченного кислого динатрийфосфата в 150 мл хлористого метилена и 20 г метилизобутилкетона. В процессе добавления смесь закипает, и затем раствор кипятят еще 30 мин. Полученный фильтрат и промывные воды после промывания 100 мл хлористого метилена соединяют, промывают 50 мл 10%-ного раствора соды и высушивают сульфатом магния. После удаления большей части растворителя перегонкой при атмосферном давлении остающуюся жидкость фракционируют на колонке Тодда, наполненной спиралью из монельметалла и снабженной головкой для регулирования флегмового числа. При этом получают изобутилацетат в количестве 19,5 г (84%), т. кип. 114—115,5 °C [23].

б) Другие примеры. 1) *Этиловый эфир бензойной кислоты* (90% из диэтилацетата бензальдегида, надуксусной кислоты и нескольких капель серной кислоты) [21].

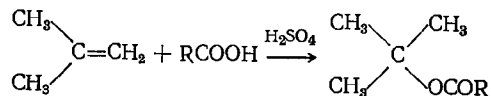
2) *о-Оксифениловый эфир муравьиной кислоты* (88% из салицилового альдегида, надуксусной кислоты и уксусного ангидрида) [20].

3) *Фениловый эфир п-нитробензойной кислоты* (95% из п-нитробензофенона, надуксусной, ледяной уксусной и серной кислот) [29].

4) *Бутиловый эфир кротоновой кислоты* (73% из дибутилацетата кротонового альдегида, к которому при 60 °C добавляют надуксусную кислоту в этилацетате; образующиеся продукты фракционируют при помощи азеотропной перегонки, добавляя в качестве растворителя, образующего постоянно кипящую смесь, этилбензол) [30].

5) *ε-Капролактон* (90% при нагревании 5 молей циклогексана и 1790 г 25,5%-ного раствора надуксусной кислоты в 6 молях этилацетата при 40 °C в течение 6,5 ч) [26]; см. также [31].

5. ПРИСОЕДИНЕНИЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ К АЛКЕНАМ ИЛИ АЛКИНАМ



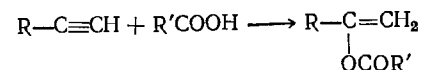
Эта реакция присоединения уже рассматривалась в гл. 4 «Спирты», разд. Б.1.

Карбоновые кислоты легко присоединяются в соответствии с правилом Марковникова к алкенам, образуя сложные эфиры. Иногда

при проведении реакции добавляют катализаторы, например серную кислоту [32] или трехфтористый бор [33]. Хотя этот метод синтеза находит ограниченное применение, он имеет некоторые преимущества при получении третичных сложных эфиров, особенно в тех случаях, когда нет соответствующих соединений для проведения более удобных синтезов для получения сложного эфира. При применении в качестве катализатора серной кислоты оптимальными условиями для успешного проведения реакции являются низкая температура, большой избыток одного из реагентов, сравнительно большое количество катализатора, отсутствие влаги [32].

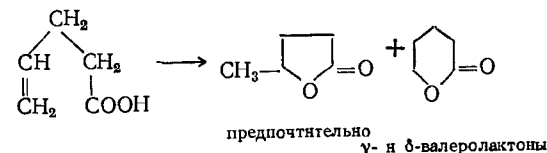
Муравьиная кислота эффективно присоединяется к алкенам в присутствии в качестве катализатора 90%-ной хлорной кислоты. Такой катализатор можно применять также при реакциях присоединения уксусной кислоты, хотя в этом случае реакция не идет до конца [34].

Описанная выше реакция протекает также с алкинами



В этом случае в качестве катализатора используют трехфтористый бор и окись ртути(II) [35]. Поскольку в присутствии ртутных солей сильных кислот реакция обратима, можно получать виниловые эфиры из винилацетата и высокомолекулярных кислот (разд. А.9, пример а) [36]. Выходы во всех этих реакциях присоединения получаются различные.

Важной областью химии ненасыщенных кислот является внутримолекулярное присоединение олефиновой группы ненасыщенных кислот к кислотной, приводящее к образованию лактонов. Катализ протонными кислотами, приводящий к образованию иона карбония олефиновой группы, ведет к получению лактонов, в то время как катализ под действием кислот Льюиса или других реагентов, приводящих к образованию иона ацилия, дает ненасыщенные кетоны [37]. Если все другие факторы равны, образуются преимущественно γ-, а не δ-лактоны

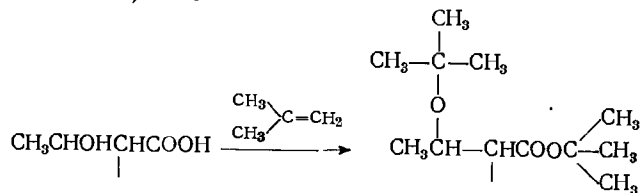


Двойная связь может находиться в любом месте кислоты, поскольку будет происходить изомеризация с последующей лактонизацией, которая является наименее обратимой реакцией из всех. Тем не менее изомеризация δ-лактона в условиях кислотного катализа в γ-лактон или, наоборот, γ-лактона в δ-лактон зависит от их относительной

устойчивости. Описаны интересные примеры превращений, предшествующих такой изомеризации [37].

а) Получение ди-*трет*-бутилового эфира малоновой кислоты (58—60% из малоновой кислоты, изобутилена и серной кислоты) [38].

б) Другие примеры. 1) *трет*-Бутиловый эфир N-карбобензоксид-*трет*-бутил-L-треонина (около 90% из N-карбобензоксид-L-треонина, жидкого изобутилена, взятого в избытке, и серной кислоты в автоклаве) [39]

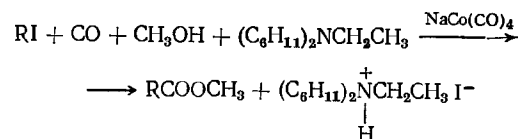


2) Виниловый эфир хлоруксусной кислоты (42—49% из монохлоруксусной кислоты, ацетилен и желтой окиси ртути в присутствии следов гидрохинона) [40].

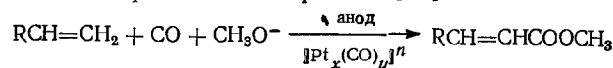
3) Циклогексильный эфир муравьиной кислоты (90% из циклогексена и 90%-ной муравьиной кислоты в присутствии следов хлорной кислоты) [41].

4) 1-Фенилтриметилен-1,3-диацетат (92% из фенилциклопропана и триацетата таллия; раскрытие циклопропанового кольца) [42].

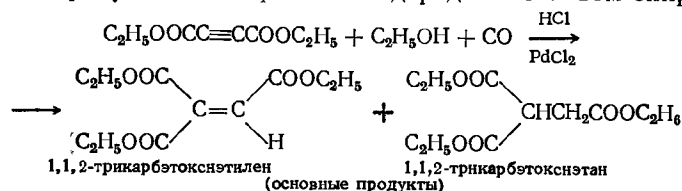
6. КАРБАЛКОКСИЛИРОВАНИЕ ОКИСЬЮ УГЛЕРОДА В ПРИСУТСТВИИ ОСНОВАНИЯ



Этот метод синтеза является модификацией реакции гидрокарбонилирования, описанной в гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. Е.З. Эту реакцию можно осуществлять под действием окиси углерода под давлением в процессе электролиза [43]

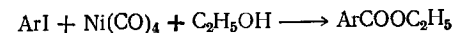


а также в присутствии хлористого водорода в этиловом спирте [44]



или в присутствии пространственно затрудненного амина и метилового спирта, как в уравнении реакции, приведенной в начале данного раздела [45]. В первом случае катализатором является карбонильный комплекс платины, во втором — металлический палладий или хлористый палладий, а в третьем — натриевая соль гидрокарбонила кобальта. В первом и во втором случаях исходными соединениями служат алкены или ацетилены, а в третьем случае применяют галогенпроизводные, сульфаты и сульфонаты. Эти реакции протекают с низкими выходами, максимальный выход (для третьего случая) составляет 80%. Из этих трех методов наиболее перспективен метод с применением натриевой соли гидрокарбонила кобальта; еще одним его преимуществом по сравнению с двумя другими методами является эффективность при атмосферном давлении.

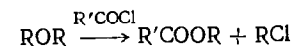
С описанной выше реакцией сходна реакция иодистых (но не бромистых) арилов с тетракарбонил никеля и этиловым спиртом при температуре кипения с образованием сложных эфиров (пример б).



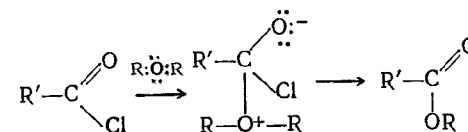
а) Получение метилового эфира пеларгоновой кислоты (56% из 1-иодоктана, окиси углерода, метилового спирта, дициклогексилэтиламина и небольшого количества натриевой соли гидрокарбонила кобальта при нагревании до 50 °С в течение 20 ч) [45].

б) Получение этилового эфира бензойной кислоты (60% при кипячении эквимольных количеств карбонила никеля и иодбензола в этиловом спирте) [46].

7. РАСЩЕПЛЕНИЕ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

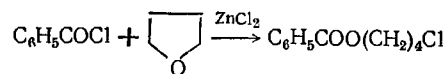


Эту реакцию сначала проводили с трехфтористым бором и какой-нибудь алифатической кислотой; выходы не превышали 55% [47]. Недавно при реакциях эфиров диглицеридов с хлорангидридами кислот и перхлоратом серебра были получены выходы до 85% [48]. По-видимому, эфир присоединяется к положительно заряженному атому углерода хлорангидрида кислоты с последующим отщеплением RCl



Такой метод применим также для циклических простых эфиров. Так, например, тетрагидрофуран и хлористый бензоил в присут-

вии хлористого цинка образуют 4-хлорбутиловый эфир бензойной кислоты [49] (пример 6)



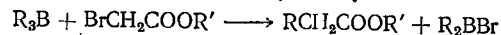
Аналогичным образом реакция с уксусным ангидридом и хлористым цинком приводит к раскрытию кольца [50].

а) Получение 1-миристана 2,3-бис-(4-нитробензоата) глицерина. 1,03 г сухого перхлората серебра растворяют в 35 мл абсолютного нитрометана, добавляют 2 г осушителя драйерита и затем после встряхивания и непродолжительного стояния смеси добавляют 3,16 г 1-третилового эфира 2,3-бис-(4-нитробензоата) глицерина. Спустя непродолжительное время опять добавляют сначала 1,23 г хлорангидрида тетрадеценной кислоты, а затем пиридин до обесцвечивания раствора. Действуют 50 мл этилацетата, затем слегка нагревают, драйерит и хлористое серебро отфильтровывают, а растворитель удаляют отгонкой. Остаток слегка нагревают в 75 мл петролейного эфира, после чего отфильтровывают нерастворимый перхлорат N-третилпиридиния. При перегонке полученного фильтрата при пониженном давлении для удаления петролейного эфира получают конечный остаток, который после кристаллизации из 30 мл 99%-ного этилового спирта дает 2,55 г (85%) 1-миристана 2,3-бис-(4-нитробензоата) глицерина, т. пл. 66—68 °C [48].

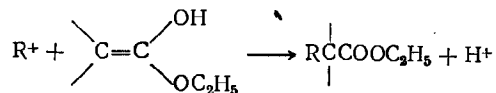
б) Получение 4-хлорбутилового эфира бензойной кислоты (78—83% из кипящего тетрагидрофурана, хлористого бензоила и свежеплавленного ZnCl_2) [49].

8. АЛКИЛИРОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ И ДРУГИЕ АНАЛОГИЧНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Алкилирование сложных эфиров электронодефицитными частицами может быть осуществлено двумя путями



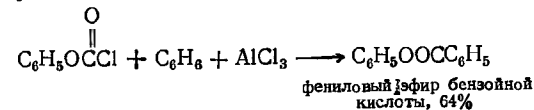
или



Реакция с борорганическим соединением, осуществляемая просто и быстро, применима для эфиров α -моно- и α,α -дигалогензамещенных карбоновых кислот. На борорганическое соединение (получаемое из соответствующего олефина и диборана в тетрагидрофуране) действуют хлор- или бромзамещенным сложным эфиром, а затем добавляют *трет*-бутилат калия в *трет*-бутиловом спирте. После этого реакция практически завершается, выходы обычно составляют 80—100% (пример а).

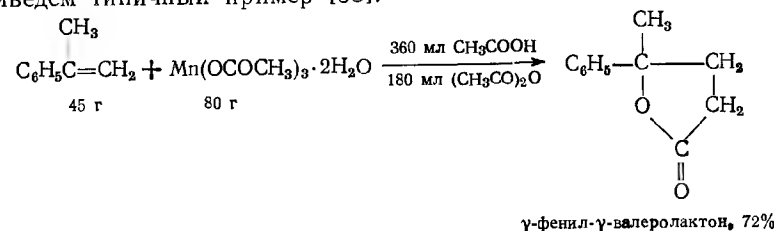
Одной из наиболее широко используемых реакций алкилирования является *трет*-бутирование малоновых эфиров, при которых *трет*-бутилкарбоний-ион присоединяется к енольной форме малонового эфира (пример б).

Карбалкоксилирование алкенов или аренов, по-видимому, должно быть общей реакцией, и одна такая реакция уже обнаружена [51]:



Однако в литературе отсутствуют сведения о проведении реакции такого типа с эфирами хлорзамещенной муравьиной кислоты, что приписывается нестабильности этих эфиров в присутствии хлористого алюминия [52]. Возможно, использование более мягких катализаторов и условий расширило бы область применения карбалкоксилирования.

Для реакции карбалкоксиметилирования недавно был предложен новый реагент, триацетат марганца(III). По-видимому, с олефином вступает в реакцию электронодефицитная частица, включающая ацетатную группировку, например $\text{CH}_2=\text{C}[\text{OMn}(\text{OCOCH}_3)_2]$. Приведем типичный пример [53]:



Выходы с другими алкенами колеблются от 10 до 39%, но условия проведения реакции не оптимизировались.

а) Получение этилового эфира α -бромкаприловой кислоты (85% из тригексилбора и этилового эфира α,α -дигалогензамещенной кислоты в тетрагидрофуране с последующим добавлением 1 экв *трет*-бутилата калия в *трет*-бутиловом спирте; при повторном проведении этого процесса удается заместить второй атом брома) [54].

б) Получение диэтилового эфира *трет*-бутилмалоновой кислоты. 1 моль малонового эфира охлаждают и перемешивают, добавляя к нему как можно быстрее 0,5 моля безводного хлористого алюминия. Затем к полученной жидкости янтарного цвета, выдерживаемой при 75 °C, добавляют по каплям 1 моль хлористого *трет*-бутила и после окончания добавления эту смесь нагревают в течение нескольких часов. Анализ методом газо-жидкостной хроматографии показывает, что выход *трет*-бутилового эфира составляет 100% в расчете на

AlCl_3 . Однако больше AlCl_3 добавлять нельзя, потому что смесь становится слишком густой и ее трудно перемешивать. Смесь выливают в воду, экстрагируют органическую часть, фракционируют на ротаторной колонке и получают 55 г (51% в расчете на AlCl_3) указанного сложного эфира, т. кип. 55—57 °C/2 мм, чистого для анализа [55]. Получаемый при этом продукт не темнеет так, как продукт, получаемый при применении в качестве растворителя нитрометана [56].

в) Получение диэтилового эфира винилмалоновой кислоты. 0,2 моля бутилвинилового эфира, 0,2 моля диэтилового эфира малоновой кислоты и 0,05 моля хлористого алюминия нагревают до 28—30 °C в течение 4—5 ч. Выход диэтилового эфира винилмалоновой кислоты составляет 39% [57].

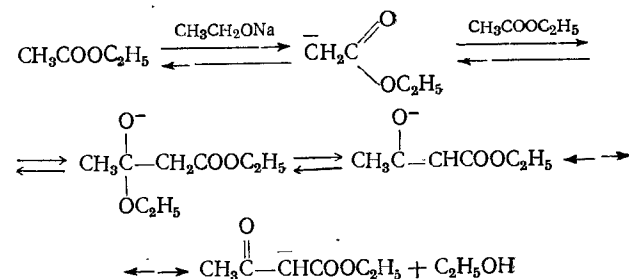
1. Zollinger H., Azo and Diazo Chemistry, Interscience Publishers, New York, 1961, p. 93.
2. White E. H., Scherrer H., Tetrahedron Letters, 1961, 758.
3. White E. H., J. Am. Chem. Soc., 77, 6011 (1955).
4. Plattner P. A. et al., Helv. Chim. Acta, 46, 927 (1963).
5. Моор Дж. А., Рид Д. Э., Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», 1964, сб. 12, стр. 24.
6. Hörmann H. et al., Chem. Ber., 89, 933 (1956).
7. Burger A., Yost W. L., J. Am. Chem. Soc., 70, 2198 (1948).
8. Clemo G. R., Metcalfe T. P., J. Chem. Soc., 1936, 606.
9. Jones R. G., Kornfeld E. C., J. Am. Chem. Soc., 73, 107 (1951).
10. Yates P., Shapiro B. L., J. Org. Chem., 23, 739 (1958).
11. Neuberger A., J. Chem. Soc., 1945, 429.
12. Linville R. G., Elderfield R. C., J. Org. Chem., 6, 270 (1941).
13. Смит Л., Хойард К., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 232.
14. Yates P., Fugger J., Chem. Ind. (London), 1957, 1511.
15. Newman M. S., Beal P. F., III, J. Am. Chem. Soc., 72, 5163 (1950).
16. Бауман В., Спрыг В., Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 70.
17. Roedig A., Lunk H., Chem. Ber., 87, 971 (1954).
18. Хассел Ч. Х., Органические реакции, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 82.
19. Robinson R., Smith L. H., J. Chem. Soc., 1937, 371.
20. Wacek A. von, Bezdard A. von, Chem. Ber., 74, 845 (1941).
21. Heywood D. L., Phillips B., J. Org. Chem., 25, 1699 (1960).
22. Friess S. L., J. Am. Chem. Soc., 71, 14 (1949); Sarett L. H., ibid., 69, 2899 (1947).
23. Emmons W. D., Lucas G. B., J. Am. Chem. Soc., 77, 2287 (1955).
24. McClure J. D., Williams P. H., J. Org. Chem., 27, 24 (1962).
25. White R. W., Emmons W. D., Tetrahedron, 17, 31 (1962).
26. Starcher P. S., Phillips B., J. Am. Chem. Soc., 80, 4079 (1958).
27. Kosszig K. et al., Ann. Chem., 681, 28 (1965).
28. Hawthorne M. F. et al., J. Am. Chem. Soc., 80, 6393 (1958).
29. Хассел Ч. Х., Органические реакции, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 101.
30. Heywood D. L., Phillips B., пат. США 3240798, 15/III 1966 [С. А., 64, 17429 (1966)].
31. Weiss F., бельг. пат. 646938, 17/VIII 1964 [С. А., 64, 603 (1966)].
32. Altschul R., J. Am. Chem. Soc. 68, 2605 (1946).
33. Nieuwland J. A. et al., J. Am. Chem. Soc., 56, 2689 (1934).
34. Swern D. et al., J. Am. Chem. Soc., 75, 6212 (1953).
35. Henniton G. F., Nieuwland J. A., J. Am. Chem. Soc., 56, 1802 (1934).

36. Adelman R. L., J. Org. Chem., 14, 1057 (1949).
37. Ansell M. F., Palmer M. H., Quart. Rev., 18, 211 (1964).
38. Мак-Клюски А., Фоккен Г. С., Клюббер Р., Джонсон У., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 21.
39. Beyerman H. C., Bonfekte J. S., Proc. Chem. Soc., 1961, 249.
40. Уайли Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 126.
41. Bloomfield G. F., J. Chem. Soc., 1953, 3329.
42. Ouellette R. J. et al., J. Am. Chem. Soc., 86, 2744 (1964).
43. Inoue T., Tsutsumi S., J. Am. Chem. Soc., 87, 3525 (1965).
44. Tsuji J., Nogi T., J. Org. Chem., 31, 2641 (1966).
45. Heck R. F., Breslow D. S., J. Am. Chem. Soc., 85, 2779 (1963).
46. Bauld N. L., Tetrahedron Letters, 1963, 1841.
47. Nieuwland J. A. et al., J. Am. Chem. Soc., 55, 2857 (1933).
48. Bredereck H. et al., Chem. Ber., 94, 812 (1961).
49. Сайнерхолм М., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 528.
50. Груммит О., Стирнс Дж., Артерс А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 416.
51. Coppock W. H., J. Org. Chem., 22, 325 (1957).
52. Nenitzescu C. D., Balaban A. T., in Olah, «Friedel-Crafts and Related Reactions», Vol. 3, Interscience Publishers, New York, 1964, Pl. 2, p. 1053.
53. Bush J. B., Jr., Finkbeiner H. L., J. Am. Chem. Soc., 90, 5903 (1968).
54. Brown H. C. et al., J. Am. Chem. Soc., 90, 1911 (1968).
55. Pearson D. E., unpublished work.
56. Boldt P., Militzer H., Tetrahedron Letters, 1966, 3599.
57. Торешина З. И., Наумчук А. Л., ЖОХ, 26, 3353 (1956).

В. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

В данном разделе рассматриваются два больших класса реакций: все разновидности реакции конденсации Кляйзена и реакции расщепления карбонильных соединений алкоголятами. В разд. В.1 кратко рассмотрены основные принципы. За последнее время в реакциях конденсации достигнуты существенные успехи, особенно в том, что касается выбора катализатора.

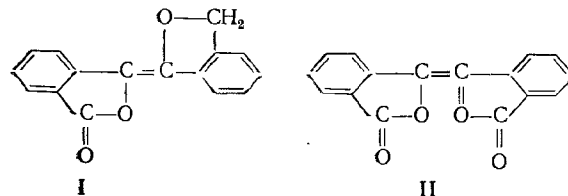
1. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ И ДРУГИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ АКТИВНЫЙ ВОДОРОД, ПРИ КОНДЕНСАЦИИ СО СЛОЖНЫМИ ЭФИРАМИ: [РЕАКЦИЯ КЛЯЙЗЕНА]



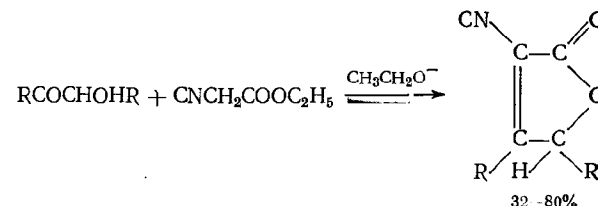
Опубликованы обзоры [1], посвященные этой реакции; здесь приводятся лишь наиболее существенные положения этих обзоров

и наиболее важные достижения последних лет (другие применения реакции Кляйзена см. гл. 10 «Альдегиды», разд. Е.1 и гл. 11 «Кетоны», разд. Е.2). Равновесие в первой стадии реакции зависит от основности катализатора и от кислотности атома водорода, находящегося в α -положении сложного эфира. Вторая стадия определяет скорость реакции и зависит от реакционной способности сложноэфирной группы (которая изменяется так же, как скорость омыления эфира) и от концентрации аниона сложного эфира; вторая стадия сильно зависит также от пространственных эффектов. Третья стадия происходит быстро, однако равновесие благоприятствует образованию ацетоацетат-аниона, поскольку он — наиболее слабое из всех присутствующих оснований и поэтому наиболее стабильный. Если β -кетоефир не может образовать анион, как, например, этиловый эфир изобутирилмасляной кислоты, вместо этилата натрия следует применять сильный основной катализатор трифенилметилнатрий. В этом случае этилат-ион, продукт конденсации, будет более слабым основанием, чем ион трифенилметила, что тем самым благоприятствует образованию этилата, трифенилметана и β -кетоефира.

Конденсация смешанных эфиров, обычно происходящая при взаимодействии большого избытка этилового эфира щавелевой кислоты, этилового эфира трифторуксусной кислоты, метилового эфира пиколиновой кислоты, этилового эфира бензойной кислоты или этилового эфира изомасляной кислоты и некоторых других эфиров с соединениями, содержащими активную метиленовую группу, например этиловым эфиром пропионовой кислоты, за последнее время улучшена за счет применения основного катализатора, диизопропиламиномагнийбромида. При проведении реакции в присутствии этого катализатора оба эфира можно брать в равных количествах, а продукт, получаемый с выходом 47—51%, фактически свободен от продукта самоконденсации эфира [2]. Очевидно, катализатор способствует превращению сложного эфира, имеющего активную метиленовую группу, нацело в анион. Диизопропиламиномагнийбромид оказался эффективным для реакции самоконденсации различных α -арилдоксиуксусных эфиров (выходы 22—65%), хотя для этой реакции могут применяться и другие катализаторы [3]. Более современным было бы применение вместо магниевой соли диизопропиламида лития, получаемого из бутиллития и диизопропиламина в тетрагидрофуране или другом апротонном растворителе [4]. Метиловый эфир α,α -диметоксиуксусной кислоты настолько реакцион-



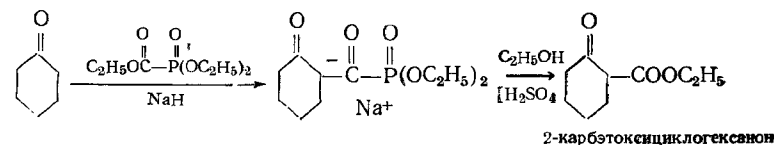
носпособен в реакции присоединения к анионам, что его можно использовать для конденсации смешанных эфиров (выходы 50—85%) с обычными основными катализаторами [5]. Недавно был получен дифталид (I) с выходом 75% при реакции самоконденсации фталида при действии основной каталитической системы, популярность которой все время увеличивается, — бутилата калия в диметилсульфоксиде [6]. Дифталил (II) удобно получать нагреванием фталевого ангидрида и триэтилфосфита, причем в качестве промежуточного соединения можно предполагать образование карбена [7]. Ацилоины при конденсации с этиловым эфиром циануксусной кислоты образуют непасыщенные лактоны [8].



Для конденсации Кляйзена широко применяют амид натрия [9]; другим весьма популярным агентом конденсации является гидрид натрия [10—13]. В случае сложных эфиров, содержащих два активных атома водорода, взятый в избытке диэтилкарбонат замещает второй атом водорода на этильную группу [14].

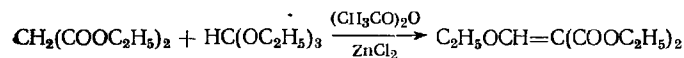
При применении диэтилоксалата образующийся в качестве промежуточного соединения α -кетоетиловый эфир при нагревании сам по себе или, предпочтительно, с порошкообразным стеклом или борной кислотой [15, 16] теряет окись углерода, образуя диэфир.

Кетоны [17] и гетероциклические соединения, содержащие метильные группы в положении 1 или 4 [18], также можно ацилировать при помощи реакции конденсации под действием оснований. Недавно опубликована работа, в которой из этилового эфира диэтоксифосфинилмуравьиной кислоты, различных кетонов, содержащих атомы водорода в α -положении, и гидрида натрия при действии смеси этилового спирта с серной кислотой были получены β -кетоефиры с выходами от 67 до 81% [19]:



Если сложный эфир, содержащий активный водород, конденсируется с этиловым эфиром ортомуравьиной кислоты в присутствии

уксусного ангидрида и хлористого цинка, то реакция протекает иначе [20] и образуется эфир этоксиметиленамалоновой кислоты



При этих реакциях обычно получают удовлетворительные выходы.

а) Получение метилового эфира α -2-фурилпропионовой кислоты. Диизопропиламиномагнийбромид получают в 250 мл эфира, добавляя 0,4 моля диизопропиламина по каплям к 0,4 моля этилмагнийбромида. Смесь, состоящую из 0,2 моля метилового эфира фуранкарбоновой кислоты и 0,2 моля метилового эфира пропионовой кислоты, добавляют при перемешивании к основному катализатору в течение 30 мин, после чего перемешивание продолжают еще в течение 2 ч. Смесь выливают на 300 г колотого льда, смешанного с 25 мл серной кислоты, эфирный слой отделяют и промывают водой и водным раствором бикарбоната натрия. Эфирный слой высушивают и упаривают, а остаток перегоняют при давлении 2 мм, т. кип. 114—116 °С; выход 17 г (47%) [2].

б) Получение 3-фталанилиденфталата. 2,8 г (23 ммоль) продажного бутилата калия добавляют к раствору 2,7 г (20 ммоль) фталата в 100 мл диметилсульфоксида. После выдерживания в течение 1 ч при комнатной температуре добавляют к темно-красному раствору 50 мл ледяной воды. После подкисления 50 мл 0,5 н. соляной кислоты образуется 2 г (75%) красивого кристаллического бесцветного осадка, т. пл. 155 °С. Это соединение при плавлении теряет воду, образуя 3-фталанилиденфталат (90%), т. пл. 225—227 °С, флуоресцирующий желтым с зеленоватым отливом цветом [6].

в) Получение этилового эфира фенилциануксусной кислоты (70—78% из фенилацетонитрила, диэтилкарбоната и этилата натрия) [21].

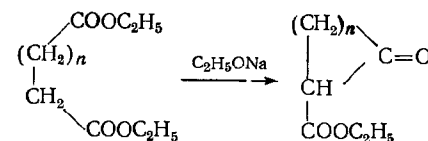
г) Другие примеры. 1) *Цетиловый эфир малоновой кислоты* (68,5—71% из этилового эфира стеариновой кислоты, диэтилового эфира щавелевой кислоты и этилата натрия; декарбонилирование осуществляют нагреванием при пониженном давлении) [22].

2) *Этиловый эфир α -тетралон- β -карбоновой кислоты* (87—92% из α -тетралона, диэтилового эфира щавелевой кислоты и этилата натрия; декарбонилирование осуществляют нагреванием со стеклянным порошком) [17].

3) *Этиловый эфир *n*-бутирилуксусной кислоты* (60% из метил-*n*-пропилкетона, этилового эфира угольной кислоты и гидроксида натрия) [12].

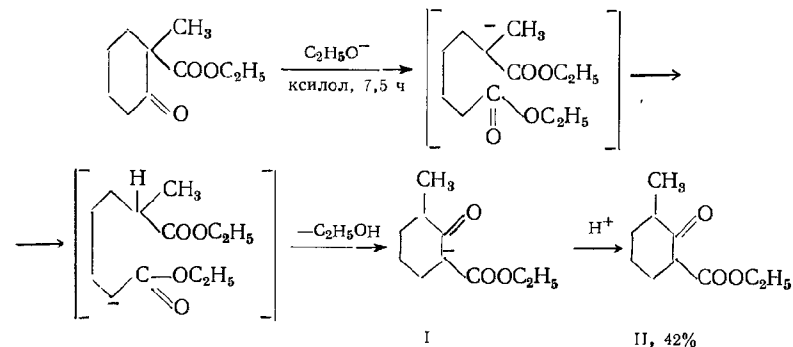
4) *Этиловый эфир бензоилуксусной кислоты* (68—71% из ацетоуксусного эфира, хлористого бензоила, водного раствора едкого натра в нефтяной фракции, т. кип. 95—110 °С, при перемешивании) [23].

2. ИЗ ДИЭФИРОВ (РЕАКЦИЯ ДИКМАНА)



Эта реакция конденсации, которой посвящен обзор [24], обычно ограничивается образованием пяти- и шестичленных колец, но в некоторых случаях, при использовании метода сильного разбавления, может с успехом осуществляться для колец большего размера [25]. Этиловый эфир янтарной кислоты, который можно было бы рассматривать как источник получения трехчленных колец, в условиях проведения реакции Дикмана сначала димеризуется, а затем циклизуется, образуя 2,5-дикарбэтоксикиклогександион-1,4 (пример 6.1). Можно использовать также различные диэфиры, причем диэтиловые эфиры глутаровой и щавелевой кислот образуют 3,5-дикарбэтоксикиклопентандион-1,2 с выходом 65% [26].

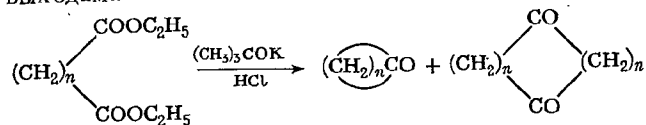
Обратимость реакции конденсации Дикмана хорошо иллюстрирует пример изомеризации следующего кетоэфира:



Происходит преимущественное образование соединения II, потому что его анион I является наименее основным из всех присутствующих анионов [27].

Кроме этилата натрия и калия, для осуществления конденсации Дикмана применяют также гидрид натрия [28] и *трет*-бутилат калия [29]. При конденсации этилового эфира γ -фенилмасляной кислоты с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты применение этилата калия вместо этилата натрия снижает время проведения реакции с 24 до 12 ч [30]. Применение *трет*-бутилата калия в кипящем ксилоле в атмосфере азота при быстром перемешивании реакционной смеси с последующим гидролизом и декарбоксилированием позволило осуществить синтез монокетонных C_{13} — C_{15} с выходами 24—

48%, а diketонов C_{13} , C_{20} , C_{22} и C_{24} — обычно с несколько более низкими выходами.

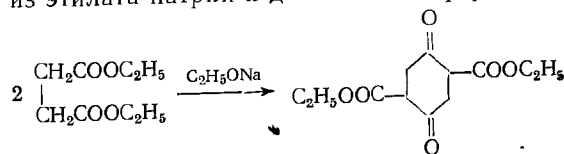


Использование диспергированного гидрида натрия позволяет сократить время, необходимое для завершения конденсации (пример а).

При ацилоиновой конденсации диэфиров (гл. 4 «Спирты», разд. В.8, пример г) может получиться продукт конденсации Дикмана, если образующийся этилат натрия не связывается триметилхлорсиланом [31]. Конденсация динитрилов по Торпу — Циглеру, несколько напоминающая конденсацию Дикмана, рассмотрена в гл. 19 «Нитрилы», разд. Б.2.

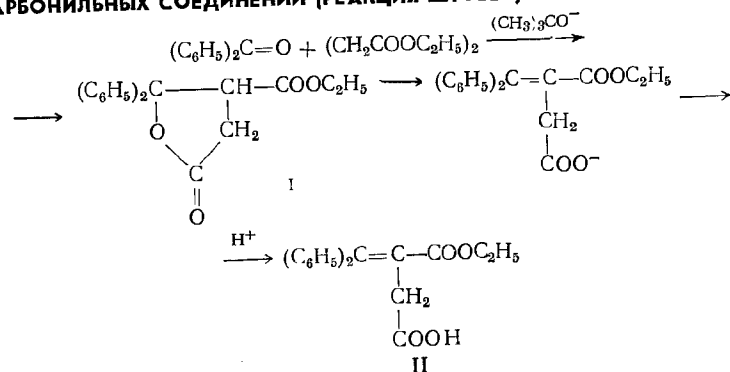
а) **Получение 2-карбэтоксициклопентанона** (79—82% из диэтилового эфира адипиновой кислоты, избытка натрия в бензоле и следов этилового спирта при выдерживании при температуре кипения смеси в течение ночи) [32]; при взаимодействии с гидридом натрия, диспергированным в толуоле, при температуре 40 °C реакция может быть завершена (выход 65—80%) в течение 1,5 ч [33].

б) **Другие примеры.** 1) **2,5-Дикарбэтоксициклогександион-1,4** (64—68% из этилата натрия и диэтилового эфира янтарной кислоты

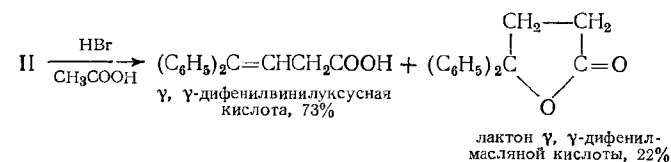


в кипящем этиловом спирте в течение 24 ч) [34].

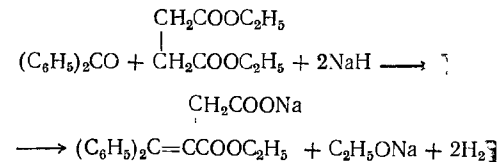
3. ИЗ ДИЭТИЛОВОГО ЭФИРА ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ И КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (РЕАКЦИЯ ШТОББЕ)



Бензофенон конденсируется с карбанионами с трудом; однако при реакции конденсации Штоббе с диэтиловым эфиром янтарной кислоты бензофенон конденсируется гладко и с высоким выходом. Легкость, с которой происходит эта реакция, заставляет предположить образование промежуточных соединений, например I, которые увеличивают реакционную способность. Поэтому диэтиловый эфир янтарной кислоты особенно легко конденсируется с карбонильными соединениями. Опубликован обзор [35], посвященный этой реакции. Ее применимость для синтетических целей определяется ценностью получаемого продукта декарбоксилирования, т. е. ненасыщенных кислот или лактонов [36].



В последнее время термин «конденсация Штоббе» чаще используют для конденсации диметилового эфира гомофталевой кислоты [37], хотя его аналог — диэтиловый эфир глутаровой кислоты — не проявляет особой склонности к участию в этой реакции. Первоначально конденсацию проводили в присутствии этилата натрия, хотя следует отдать предпочтение *трет*-бутилату калия [38]. В настоящее время показано, что еще лучше использовать в качестве основания гидрид натрия [39]. Диспергирование этого гидрида в гексане с бензофеноном и диэтиловым эфиром янтарной кислоты при 22 °C приводит в течение 1 ч к образованию натриевой соли полуэфира дифенилметилеянтарной кислоты с выходом 95,7% [40].

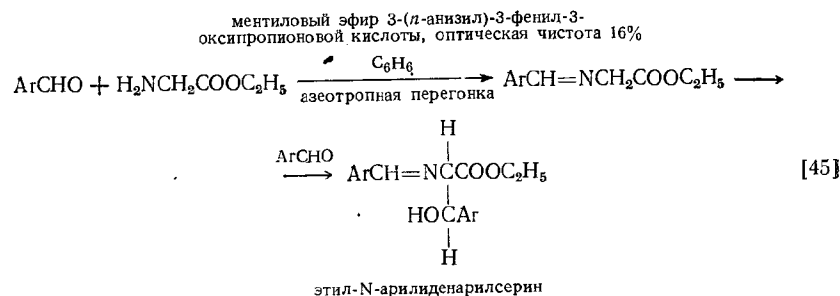
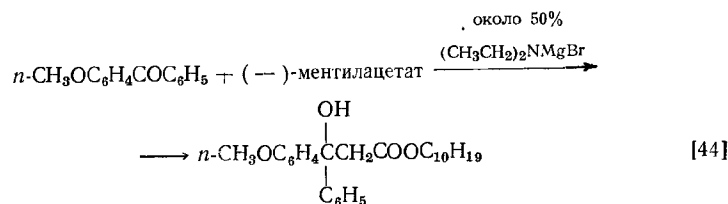
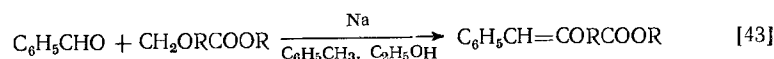
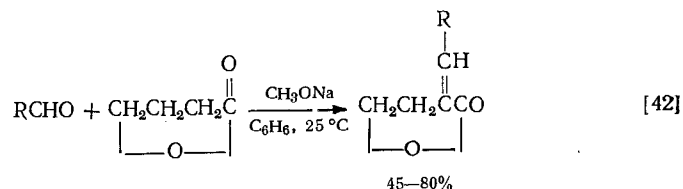


а) **Получение β-карбэтокси-γ,γ-дифенилвинилуксусной кислоты (II)** (92—94% из бензофенона, диэтилового эфира янтарной кислоты и *трет*-бутилата калия) [41].

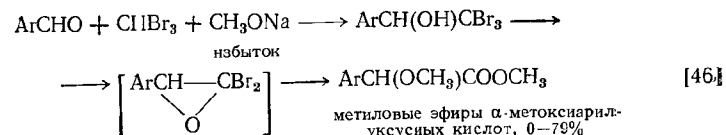
б) **Получение метилового эфира о-карбоксифенил-3-метилбутен-2-овой кислоты** (88% из диметилового эфира гомофталевой кислоты $\text{o-C}_6\text{H}_4(\text{COOCH}_3)_2$, ацетона и гидрида натрия в бензоле) [37].

4. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ (АЛЬДОЛЬНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ, РЕАКЦИЯ КНЁВЕНАГЕЛЯ ИЛИ ДЕБНЕРА)

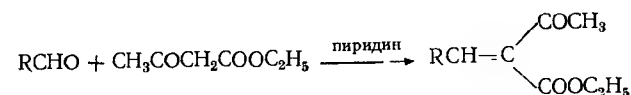
Альдольная конденсация (гл. 4, «Спирты», разд. Ж.1) карбонильных соединений с моноэфирами не является общим методом, возможно, вследствие того, что при этом происходит также образование продуктов самоконденсации, а также потому что диэфиры легко конденсируются сами с собой. Тем не менее известны примеры таких реакций:



Карбанион, образующийся из бромформа, так же как и карбанионы из сложных эфиров, присоединяется к альдегидам



Гораздо бóльшим многообразием обладает конденсация карбонильных соединений с диэфирами или кетоэфирами



Эта реакция конденсации уже рассматривалась для дикарбоновых кислот как модификация Дебнера реакции Перкина (гл. 13, разд. Г.2), где приведен ее механизм. Эта конденсация известна также под названием реакции Кнёвенагеля, хотя некоторые исследователи считают реакциями Кнёвенагеля лишь те случаи, когда применяется аммиак или какой-нибудь первичный или вторичный амин, а реакциями Дебнера — случаи, когда основанием является пиридин, применяемый обычно вместе с небольшим количеством пиперидина [47]. Недавно опубликован обзор [48], посвященный этой реакции. Диэфир или кетоэфир может быть заменен любым соединением, имеющим активную метиленовую группу, такую, как нитро, циан, ацил, карбокси, карбалкокси и т. д.; в большинстве случаев для удовлетворительной активации необходимы две такие группы.

Для проведения этой реакции применяются самые различные катализаторы. Одним из наиболее общих катализаторов, по-видимому, является уже упоминавшийся пиридин вместе с пиперидином или без него. Однако для конденсации с участием малоновых эфиров, β -кетозэфиров и аналогичных соединений подходящим катализатором будет пиридин или какой-нибудь другой вторичный амин. Ацетат аммония, по-видимому, предпочтителен в качестве катализатора для реакций конденсации этилового эфира циануксусной кислоты с пространственно затрудненными кетонами, тогда как для пространственно незатрудненных кетонов следует предпочесть в качестве катализаторов первичные амины, например бензиламин [49]. Действительно, в некоторых случаях присутствие в пиперидине следов бензиламина существенно увеличивает выход сложного эфира [49]. Катализатор Коупа — ацетат аммония или какого-нибудь амина в инертном растворителе, таком, как бензол, толуол или хлороформ, вместе с меньшим, чем ацетат, количеством уксусной кислоты является существенным компонентом реакций конденсации с участием циануксусных эфиров [50]. Этот катализатор с успехом применялся с другими сложными эфирами, например малоновыми или ацетоуксусными эфирами. Оказалось, что для конденсации ацетоуксусного эфира пиперидин — более подходящий катализатор, чем ацетат пиперидина или ацетамид и уксусная кислота [51]. Такие аминокислоты, как β -аланин и ϵ -аминокапроновая кислота, в присутствии уксусной кислоты более эффективны, чем пиперидинацетат, для реакции конденсации ацетона с этиловым эфиром циануксусной кислоты [52]. Оказалось, что небольшое количество безизоной кис-

лоты, добавленной к пиперидину, являющемуся катализатором, ускоряет реакцию, однако большие количества ее замедляют [53]. Превосходным катализатором конденсации ацетофенона с этиловым эфиром уксусной кислоты считается ацетат амиламина [54]. Успешно применяют для конденсации основные ионообменные смолы, например амберлит IR-4Б [55] и дауэкс 3 [56], особенно в виде ацетатов. Применяют также фториды цезия, рубидия и калия [57].

В реакциях, описанных в литературе, количество катализатора сильно меняется, кроме тех случаев, когда применяют катализатор Коупа обычно в количестве 0,2 моля катализатора на каждый моль соединения, содержащего активную метилснговую группу. В случае соединений с наиболее активными метиленовыми группами, например для малонитрила, катализатора не требуется.

Ненасыщенные сложные эфиры можно получать также по реакциям Кляйзена и Реформатского, однако эти методы в отличие от реакции Кнёвенагеля не подходят для получения эфиров коричной кислоты, содержащих галоген, нитро- или фенольную группу в кольце [58]. Реакция конденсации Кнёвенагеля дает удовлетворительные выходы, особенно с альдегидами.

а) Получение этилового эфира бензальмалоновой кислоты (89—91% из бензальдегида, диэтилового эфира малоновой кислоты и бензоата пиперидина) [59].

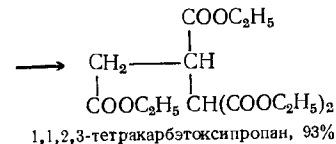
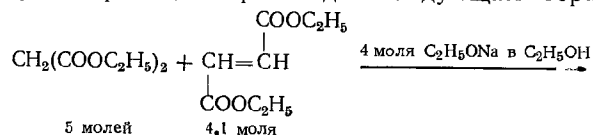
б) Другие примеры. 1) Этиловый эфир *н*-бутилциануксусной кислоты (94—96% из масляного альдегида, этилового эфира циануксусной кислоты и уксусной кислоты в реакционном сосуде, присоединенном к аппарату для каталитического восстановления в присутствии палладия и водорода) [60].

2) Этиловый эфир циклогексиденциануксусной кислоты (количественный выход из циклогексанона, этилового эфира циануксусной кислоты и ацетатной формы дауэкса 3 при кипячении в бензоле) [56].

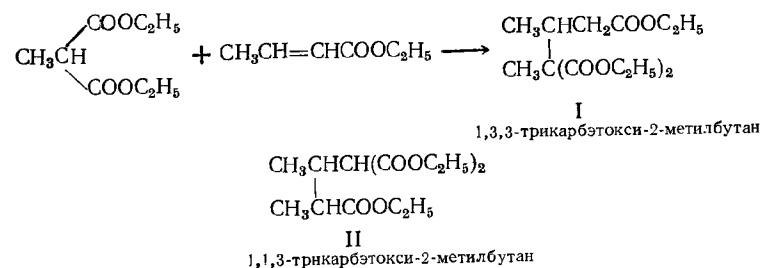
3) Этиловый эфир α -циан- β -метилпентен-2-овой кислоты (80% из метилэтилкетона и этилового эфира циануксусной кислоты при кипячении в бензоле с небольшим количеством ϵ -аминокапроновой кислоты и уксусной кислоты в течение 7 ч) [52].

5. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ И НЕНАСЫЩЕННЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ (РЕАКЦИЯ МИХАЭЛЯ)

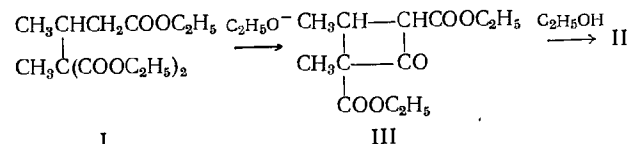
Поскольку принципы конденсации по Михаэлю были разобраны в гл. 11, разд. Ж.3, рассмотрение этой реакции здесь будет ограничено примерами, в которых получают сложные эфиры [61]. В большинстве случаев реакция происходит следующим образом:



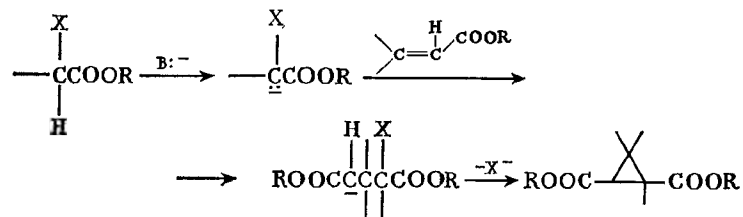
Иногда в зависимости от количества и типа катализатора могут образовываться аномальные продукты. Так, например, в приведенной ниже реакции с небольшими количествами алкоголята происходит нормальная конденсация, приводящая к образованию соединения I. Однако в присутствии больших количеств катализатора получается соединение II



Наиболее широко распространенное объяснение [62] состоит в предположении, что идет конденсация (по Дикману) соединения I, приводящая к соединению III, которое, в свою очередь, расщепляется с образованием эфира II, аномального продукта конденсации.



Другая аномалия наблюдается при применении в качестве конденсирующего агента гидрида натрия, диспергированного в масле [63], в тех случаях, когда в результате реакции присоединения образуется цепь, состоящая из трех атомов углерода с карбанионом на одном конце и соответствующей группой, обычно галогеном, на другом, или когда на конце такой цепи, состоящей из трех атомов углерода, имеется карбанион, содержащий такую группу, как, например, карбалкоксигруппа, которая может стабилизировать анион. При этих условиях образуются производные циклопропана, как показано ниже:

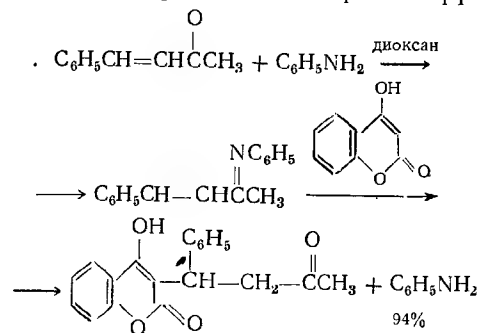


Эти производные могут образоваться в *цис*- и *транс*-формах с общим выходом 74%.

а) Получение диэтилового эфира 6-кето-4-метилгептен-2-дикарбоновой-1,5 кислоты (75% из ацетоуксусного эфира, этилового эфира сорбиновой кислоты и *трет*-бутилата калия) [64].

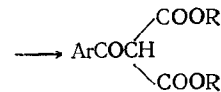
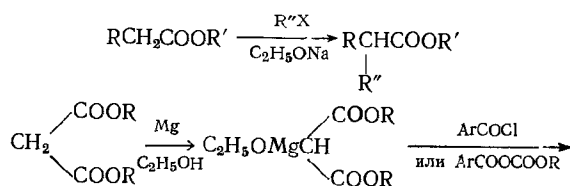
б) Получение этилового эфира 2,3,5-трифенил-5-кетовалериановой кислоты (90% из бензальацетофенона, этилового эфира α -фенилуксусной кислоты и $1/3$ экв этилата натрия в спирте при 25 °C в течение 20 ч) [65].

в) Получение варфарина. Заметное ускоряющее действие анилина по сравнению с третичными аминами дает основание предполагать, что конденсация происходит через шиффово основание.



Этот эффект необходимо исследовать на примере других реакций конденсации Михаэля [66].

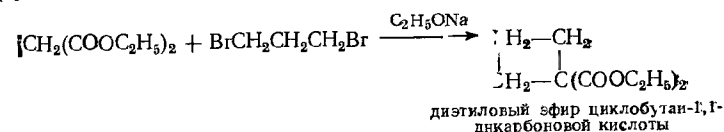
6. ИЗ АЛКИЛ- ИЛИ АЦИЛГАЛОГЕНИДОВ ПРИ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ СО СЛОЖНЫМИ ЭФИРАМИ



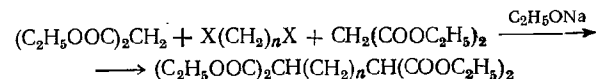
Сложные эфиры, содержащие атомы водорода в α -положении, можно превратить в замещенные сложные эфиры посредством атаки карбаниона на алкилгалогенид (гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. А.9 и подробный обзор [67]). Для получения карбанионов из сложных эфиров применяют этилат натрия [68], трифенилметил-натрий [69], трифенилметилкалий [70] и едкое кали в растворителях типа ацеталей, таких, как 1,1-диэтоксиэтан [71]. Простейшие эфиры типа $\text{RCH}_2\text{COOR}'$ дают плохие выходы из-за наличия конкурирующей реакции Кляйзена между 2 молями самого сложного эфира, приводящей к образованию β -кетоефира.

Несколько лучшие результаты получены с малоновым эфиром, в который вводилась алкильная группа различной природы при действии алкилгалогенидов [68, 72], диэтилсульфата [73] и этилового эфира *n*-толуолсульфокислоты [74]. В этих случаях получаются сильно отличающиеся выходы [75], причем лучший из них достигнут при синтезе метилового (79—83%) [68], *n*-бутилового (80—90%) [72], *n*-амилового (80%) [76] и α -нафтилметилового (82%) [77] эфиров малоновой кислоты. В малоновый эфир можно ввести также две алкильные группы [75], хотя при наличии двух разветвленных групп выходы низкие [78].

При применении эквимольных количеств дигалогензамещенных и малонового эфира образуются сложные эфиры циклоалкандикарбоновых кислот. Этот эфир и триметилендибромид, например, реагируют следующим образом [79, 80]:



Этим методом получали также циклические эфиры дикарбоновых кислот с меньшим [81] или большим [82] размером кольца. Выходы при этих реакциях невысоки из-за наличия конкурирующей реакции



Действительно, при применении избытка малонового эфира можно получить с хорошими выходами тетраэфиры с длинными цепями [83].

В малоновый эфир вводили многие другие модифицированные алкильные группы. Эфиры трикарбоновых кислот получают с галогензамещенными сложными эфирами [84], галогенмалоновые эфи-

ры — с этиленгалогенидами [85], алкоксималоновые эфиры — с простыми галогензамещенными эфирами [86], а кетомалоновые эфиры — с галогенкетонами [87].

Ацилмалонаты образуются при действии алкоксимагниймалонового эфира на смешанный ангидрид бензойной и угольной кислот [88] или на хлорангидрид какой-нибудь кислоты [89].

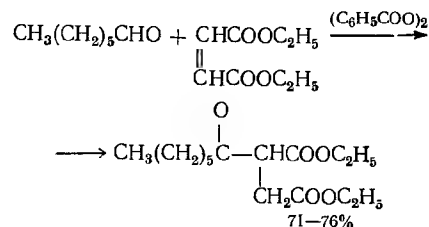
Алкилирование моноалкилзамещенных малоновых эфиров лучше всего проводить в апротонном растворителе, диметилформамиде. Скорость алкилирования натриевой соли диэтилового эфира *n*-бутилмалоновой кислоты во много раз больше в этом растворителе, чем в бензоле, возможно, потому, что анион менее сольватирован и поэтому более нуклеофилен [90]. Натриевая соль моноалкилзамещенных малоновых эфиров может быть получена из едкого натра, а вода, образующаяся в результате этой реакции, удаляется азеотропной перегонкой с бензолом без омыления эфира (или гидридом натрия, диспергированным в минеральном масле). Более того, моноэфиры, например этиловый эфир дифенилуксусной кислоты, можно алкилировать при помощи системы, состоящей из диметилформамида и гидрида натрия [91]; см. также пример в.2. Интересно отметить, что ацетоксусный эфир в 50%-ных водных растворах спиртов можно алкилировать с выходом около 40% [92].

Трудно получить диэтиловый эфир *трет*-бутилмалоновой кислоты. Его можно синтезировать с выходом 29% при длительном взаимодействии хлористого *трет*-бутила и натриевой соли диэтилмалоната в абсолютном спирте [93] или с выходом 60% при добавлении метилмагнийиодида к диэтиловому эфиру изопропилиденмалоновой кислоты [94]; 1,4-присоединение реактива Гриньяра к этим ненасыщенным эфирам улучшается при добавлении цианида меди(I) [95]. Третий метод, заключающийся в электрофильной атаке хлористого *трет*-бутила, рассмотрен в разд. Б.8, пример б.

Недавно появились методы алкилирования и ацилирования сложных эфиров при помощи свободных радикалов (см. пример в.5 как пример реакции алкилирования и пример б как пример реакции ацилирования).

а) Получение этилового эфира *n*-бутилмалоновой кислоты (80—90% из малонового эфира, бромистого *n*-бутила и этилата натрия) [72].

б) Получение этилового эфира энантилантариной кислоты [96]



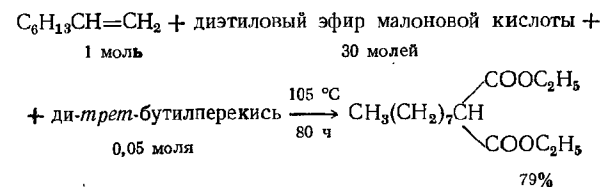
в) Другие примеры. 1) Этиловый эфир циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты (21—23% выделяют в виде свободной кислоты из малонового эфира, триметилендибромидом и этилата натрия) [79].

2) Этиловый эфир α,α -диметилмасляной кислоты (58% из этилового эфира изомасляной кислоты, иодистого этила и трифенилметилнатрия) [69].

3) Триэтиловый эфир 1-фенилпропан-2,2,3-трикарбоновой кислоты (95% из этилового эфира бензилмалоновой кислоты, этилового эфира бромуксусной кислоты и этилата натрия) [84].

4) Диэтиловый эфир бензоилмалоновой кислоты (68—75% из эткоксимагниймалонового эфира и смешанного ангидрида бензойной и угольной кислот) [88].

5) Диэтиловый эфир *n*-октилмалоновой кислоты [97]



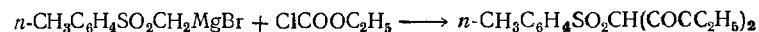
6) Триэтиловый эфир метантрикарбоновой кислоты (88—93% из магния, абсолютного этилового спирта, малонового эфира, диэтилового эфира и этилового эфира муравьиной кислоты) [98].

7. ИЗ РЕАКТИВОВ ГРИНЬЯРА И ЭФИРОВ УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

Эту реакцию лучше всего проводить с возможно меньшим количеством реактива Гриньяра, добавляя этот реактив к сложному эфиру (обратный порядок добавления), поскольку оба эти фактора уменьшают вероятность дальнейшей реакции образования кетонов или карбинолов. Можно применять диэтиловые эфиры как угольной кислоты, так и хлормуравьиной кислоты.

а) Получение этилового эфира α -нафтойной кислоты (68—73% из α -нафтилмагнийбромидом и диэтилового эфира угольной кислоты) [99].

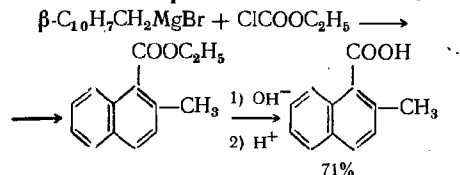
б) Получение диэтилового эфира *n*-толилсульфонилмалоновой кислоты [100]. Промежуточное соединение $n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$



конверсия 22%, выход 74%

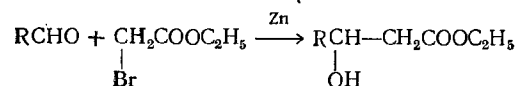
быстро превращается в анион, который реагирует со второй молекулой хлорформата, образуя конечный продукт.

в) Получение 2-метилнафтойной кислоты [101]

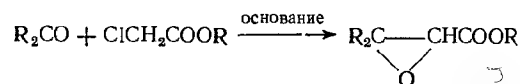


8. РЕАКЦИИ РЕФОРМАТСКОГО, ДАРЗАНА И ФАВОРСКОГО

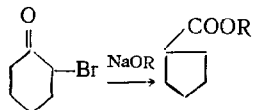
Реакция Реформатского (гл. 4 «Спирты», разд. Д.3):



Реакция Дарзана (гл. 6 «Простые эфиры», разд. В.3):

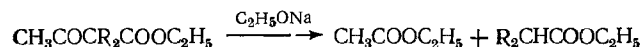


Реакция Фаворского (гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. Ж.2):



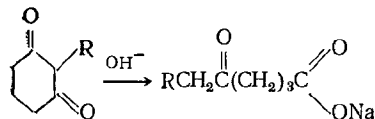
9. РАСЩЕПЛЕНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Поскольку реакция конденсации Кляйзена обратима, легко можно провести расщепление β -кетозэфиров с образованием сложных эфиров. Расщепление диалкил- β -кетозэфиров не сопровождается образованием кетонов



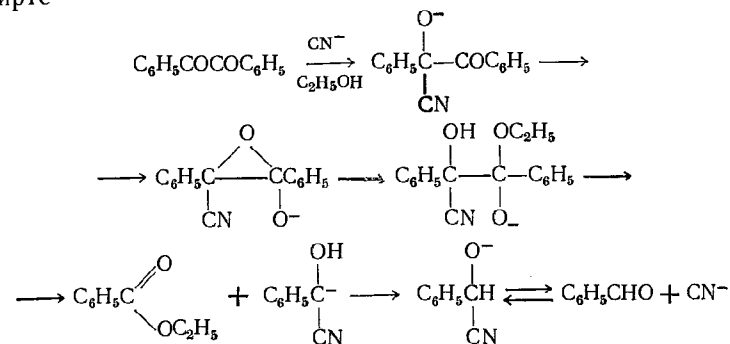
Оказалось, что моноалкилзамещенные β -кетозефиры, которые обычно с трудом расщепляются без образования кетонов, прекрасно расщепляются в абсолютном спирте каталитическими количествами этилата натрия, образуя соответствующий замещенный эфир (пример а).

Можно ожидать, что β -дикетоны также будут подвергаться расщеплению и эта реакция была осуществлена при получении кислот с длинными цепями [102]



Хотя при действии едкого натра получаются соли, можно получить и эфиры, действуя этилатом натрия.

Бензилов претерпевают расщепление при действии цианида натрия в спирте



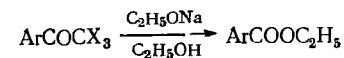
Этот механизм на самом деле более сложен, чем показано здесь, однако и приведенного уравнения достаточно, чтобы можно было предсказать, что в несимметричных бензилах цианид-ион из двух карбонильных групп будет атаковать более положительно заряженный атом углерода, образуя из этого осколка альдегид, а из другого — сложный эфир [103]. Это скорее метод разложения, а не синтеза.

а) Получение этилового эфира пентен-4-овой кислоты. К 1,5 г натрия, растворенного в 81 г абсолютного этилового спирта, добавляют 122 г (0,72 моля) этилового эфира α -аллилацетоуксусной кислоты и смесь медленно перегоняют на 1,5-метровой колонке, набитой стеклянными спиральями; при этом постоянно кипящая смесь этилового спирта и этилацетата удаляется с такой скоростью, чтобы температура паров составляла 72—73 °С. Спустя примерно 22 ч весь оставшийся спирт отгоняется и дальнейшая перегонка остатка дает этиловый эфир пентен-4-овой кислоты, т. кип. 142—144 °С, выход 81 г (88%) [104].

б) Другие примеры. 1) Получение этилового эфира бензоилуксусной кислоты (77—79% из этилового эфира бензоилацетоуксусной кислоты, аммиака и хлористого аммония) [105].

2) Получение этилового эфира α -бутирилглутаровой кислоты (70% из бутирилацетоуксусного эфира, эфира β -иодпропионовой кислоты и этилата натрия) [106].

10. РАСЩЕПЛЕНИЕ ТРИГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ КЕТОНОВ (ГАЛОФОРМОВ)



Хотя при гидролизе тригалогензамещенных кетонов в щелочном растворе образуются соли карбоновых кислот (гл. 13, разд. Б.12,

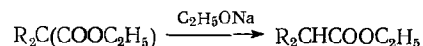
пример а.1), в присутствии спиртов выделяются соответствующие сложные эфиры [107]. Очень высокие выходы получаются из полиокси- ω -трихлорацетофенонов, 2-трихлорацетилкумаронов и 2-метил-3-трихлорацетилиндола при их взаимодействии с метиловым или этиловым спиртом, содержащим следы едкого кали [108]. Как ни странно, эта реакция не идет с 4-окси-2-метокси- и 4-окси- ω -трихлор-2,6-диметоксиацетофеноном, но успешно осуществляется с любым из испробованных ω -трихлор- o -оксиацетофенонов. Механизм этого превращения, вероятно, аналогичен приведенному в гл. 13, за исключением того, что тригалогензамещенный кетон атакует ионы OR^- вместо OH^- .

а) **Получение метилового эфира 2-метилиндола-3-карбоновой кислоты.** Раствор 0,5 г 2-метил-3-трихлорацетилиндола в 17 мл метилового спирта, содержащего 1 каплю 60%-ного водного раствора едкого кали, кипятят с обратным холодильником в течение 5 мин. При охлаждении и разбавлении водой с количественным выходом выделяется метиловый эфир 2-метилиндола-3-карбоновой кислоты. После кристаллизации из метилового спирта т. пл. 165 °C [108].

б) **Другие примеры.** 1) **5-Карбометокси-8-метокситетралин** (80% из 5-ацетил-8-метокситетралина, гипохлорита кальция, карбоната калия, едкого кали и водного раствора метилового спирта) [107].

2) **Этиловый эфир бензойной кислоты** (85% из трихлорацетофенона, абсолютного этилового спирта и этилата натрия) [109].

11. РАСЩЕПЛЕНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ МАЛОНОВЫХ ЭФИРОВ



Метод получения монокарбоновых кислот из замещенных малоновых эфиров рассмотрен в гл. 13, «Карбоновые кислоты», разд. А.9. По методу, приведенному здесь, получают моноэфиры; таким образом, он отличается от метода получения монокарбоновых кислот. Диэфир расщепляется тремя различными способами: этилатом натрия (пример а), натрием или калием (пример б) или цианидом натрия (пример в). Хотя в некоторых случаях этот метод представляет ценность как метод синтеза, чаще расщепление является побочной реакцией при получении барбитуратов [110]. Выходы бывают различными, но могут быть и высокими, например 81%.

а) **Получение этилового эфира дифенилуксусной кислоты.** 6,24 г дифенилмалонового эфира в растворе 0,46 г натрия в 50 мл абсолютного спирта кипятят в течение 30 мин. После удаления спирта перегонкой при пониженном давлении к остатку добавляют воду и экстрагируют смесь эфиром. Из высушенного экстракта перегонкой выделяют 4,33 г (81%) этилового эфира дифенилуксусной кислоты, т. кип. 183—189 °C/20 мм, т. пл. 60—61 °C [111].

б) **Получение этилового эфира ди-*n*-пропилуксусной кислоты** (61% из ди-*n*-пропилового эфира малоновой кислоты и натрия) [112].

в) **Получение карбоэтоксиклобутана** (75% при нагревании 0,5 моля 1,1-дикарбоэтоксиклобутана и 1 моля цианида натрия в диметилсульфоксиде в течение 4 ч, а затем удалении образовавшегося эфира перегонкой) [113].

1. Хаузер Ч. Р., Хадсон Б. Е., Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 345; House H. O., Modern Synthetic Reactions, W. H. Benjamin, New York, 1965, Chap. 9.
2. Royals E. E., Turpin D. G., J. Am. Chem. Soc., **76**, 5452 (1954).
3. Munch-Petersen J., Acta Chim. Scand., **5**, 519 (1951).
4. Harris T. M. et al., J. Am. Chem. Soc., **91**, 517 (1969); Creger P. L., ibid., **89**, 2500 (1967).
5. Royals E. E., Robinson A. G., III, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4161 (1956).
6. Becker H.-D., J. Org. Chem., **29**, 3070 (1964).
7. Ramirez F. A. et al., J. Am. Chem. Soc., **83**, 173 (1961).
8. Hori I., Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res. (Tokyo), **56**, № 2, 178 (1962) [C. A., **58**, 5508 (1963)].
9. Levine R., Hauser C. R., J. Am. Chem. Soc., **66**, 1768 (1944).
10. Soloway S. B., LaForge F. B., J. Am. Chem. Soc., **69**, 2677 (1947).
11. Green N., LaForge F. B., J. Am. Chem. Soc., **70**, 2287 (1948).
12. Jackman M. et al., J. Am. Chem. Soc., **70**, 2884 (1948).
13. Swamer F. W., Hauser C. R., J. Am. Chem. Soc., **72**, 1352 (1950).
14. Wallingford V. H., Jones D. M., J. Am. Chem. Soc., **64**, 578 (1942).
15. Prelog V., Hinden W., Helv. Chim. Acta, **27**, 1854 (1944).
16. Plattner Pl. A. et al., Helv. Chim. Acta, **29**, 730 (1946).
17. Mathieu J., Allais A., Cahiers de Synthèse Organique, Vol. 4, Masson et Cie, 1958, p. 57.
18. Weiss M. J., Hauser C. R., J. Am. Chem. Soc., **71**, 2023 (1949).
19. Shahak I., Tetrahedron Letters, **1966**, 2201.
20. Пархам В., Рид Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 596.
21. Хорнинг Э., Финелли А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 594.
22. Флорид Д., Миллер С., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 89.
23. Стрэли Дж., Адамс А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 84.
24. Schaefer J. P., Bloomfield J. J., Org. Reactions, **15**, 1 (1967).
25. Leonard N. S., Sentz R. C., J. Am. Chem. Soc., **74**, 1704 (1952).
26. Фьюзон Р., Реакции органических соединений, изд-во «Мир», 1966, стр. 425.
27. Вульфсон Н. С., Зарецкий В. И., ЖОХ, **29**, 2737 (1959).
28. Blicke F. F. et al., J. Am. Chem. Soc., **75**, 5418 (1953).
29. Leonard N. J., Schimelpfenig C. W., Jr., J. Org. Chem., **23**, 1708 (1958).
30. Хершберг Е., Фишер Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 53.
31. Bloomfield J. J., Tetrahedron Letters, **1968**, 591.
32. Пункки П., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 297.
33. Hinckley A. A. et al., Sodium Hydride Dispersions, Ventron, Beverly, Mass., May 1966, p. 8.
34. Nielsen A. T., Carpenter W. R., Org. Syn., **45**, 25 (1965).
35. Джонсон У. С. Д., Доб Г. Х., Органические реакции, ИЛ, М., 1953, сб. 6, стр. 7.
36. Johnson W. S. et al., J. Am. Chem. Soc., **69**, 74 (1947).
37. Loewenthal H. J. E., Pappo R., J. Chem. Soc., **1952**, 4799.

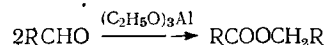
38. Johnson W. S. et al., J. Am. Chem. Soc., **67**, 1357, 1360, 1366 (1945); **69**, 74 (1947).
39. Daub G. H., Johnson W. S., J. Am. Chem. Soc., **70**, 418 (1948); **72**, 501 (1950).
40. [33], p. 7.
41. Джонсон У., Шнейдер У., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 279.
42. Zimmer H., Rothe J., J. Org. Chem., **24**, 28 (1959).
43. Groger Th., Waldmann E., Monatsh., **89**, 370 (1958).
44. Sisido K. et al., J. Am. Chem. Soc., **82**, 125 (1960).
45. Bergmann E. D. et al., J. Chem. Soc., **1953**, 2564.
46. Reeve W., Compere E. L., Jr., J. Am. Chem. Soc., **83**, 2755 (1961).
47. Джонсон Дж., Органические реакции, ИЛ, М., 1948, сб. 1, стр. 267.
48. Jones G., Org. Reactions, **15**, 204 (1967).
49. Dev S., J. Indian Chem. Soc., **30**, 665 (1953).
50. Cope A. C. et al., J. Am. Chem. Soc., **59**, 2327 (1937); **63**, 3452 (1941).
51. Cope A. C., Hofmann C. M., J. Am. Chem. Soc., **63**, 3456 (1941).
52. Prout F. S., J. Org. Chem., **18**, 928 (1953).
53. Agata Y., Tsuchida M., J. Am. Chem. Soc., **81**, 2092 (1959).
54. Hein R. W. et al., J. Org. Chem., **26**, 4874 (1961).
55. Astle M. J., Zaslowsky J. A., Ind. Eng. Chem., **44**, 2867 (1952); Mastagli P. et al., Bull. Soc. Chim. France, **1956**, 796.
56. Hein R. W. et al., J. Org. Chem., **26**, 4874 (1961).
57. Rand L. et al., J. Org. Chem., **27**, 3505 (1962).
58. Galat A., J. Am. Chem. Soc., **68**, 376 (1946).
59. Аллен Ч., Спенглер Ф., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 501.
60. Александр Э., Коп А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 580.
61. Кларк Х., Мэррей Т., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 377.
62. Holden N. E., Lapworth A., J. Chem. Soc., **1931**, 2368.
63. McCoy L. L., J. Am. Chem. Soc., **80**, 6568 (1958); **84**, 2246 (1962); J. Org. Chem., **25**, 2078 (1960).
64. Бергман Э. Д., Гинзбург Д., Панно Р., Органические реакции, ИЛ, М., 1963, сб. 10, стр. 265.
65. Connor R., McClellan W. R., J. Org. Chem., **3**, 570 (1939).
66. Link K. P. et al., Tetrahedron Letters, No 13, 23 (1960).
67. Кон А. Ч., Холмс Х. Л., Хаус Г. О., Органические реакции, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 125.
68. Вейнер Н., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 589.
69. Hudson B. E., Jr., Hauser C. R., J. Am. Chem. Soc., **62**, 2457 (1940).
70. Hauser C. R. et al., J. Am. Chem. Soc., **66**, 1230 (1944).
71. Weizmann Ch. et al., J. Org. Chem., **15**, 918 (1950).
72. Адамс Р., Камм Р. М., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 546.
73. Hurd C. D. et al., J. Am. Chem. Soc., **57**, 2033 (1935).
74. Peacock D. H., Tha P., J. Chem. Soc., **1928**, 2303.
75. Shonle H. A. et al., J. Am. Chem. Soc., **52**, 2400 (1930).
76. Karrer P. et al., Helv. Chim. Acta, **13**, 1292 (1930).
77. Fieser L. F., Gates M. D., Jr., J. Am. Chem. Soc., **62**, 2335 (1940).
78. Hauser C. R. et al., J. Am. Chem. Soc., **66**, 309 (1944).
79. Хейсиг Г., Стодола Ф., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 490.
80. Cason J., Allen C. F., J. Org. Chem., **14**, 1036 (1949).
81. Jeffery G. H., Vogel A. I., J. Chem. Soc., **1948**, 1804.
82. Jacobs T. L., Florsheim W. H., J. Am. Chem. Soc., **72**, 256, 261 (1950).

83. Guha P. C., Seshadriengar N. K., Chem. Ber., **69**, 1212 (1936), Arbusow B., Schapschinschaja O., ibid., **68**, 437 (1935).
84. Weizmann A., J. Org. Chem., **8**, 285 (1943).
85. Rosenberg E. F. et al., J. Am. Chem. Soc., **56**, 1339 (1934).
86. Wagner R. B., J. Am. Chem. Soc., **71**, 3214 (1949).
87. Hurd C. D., McAuley M. L., J. Am. Chem. Soc., **70**, 1650 (1948).
88. Прайс Дж., Тарбелл Д., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 28.
89. Ре-нольдс Дж., Хаузер Ч., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 370.
90. Zaugg H. E. et al., J. Am. Chem. Soc., **82**, 2895 (1960); J. Org. Chem., **26**, 644 (1961).
91. Zaugg H. E. et al., J. Org. Chem., **26**, 647 (1961).
92. Brettie R., Chem. Ind. (London), **1965**, 1700.
93. Van Woerden H. F., Rec. Trav. Chim., **82**, 920 (1963).
94. Bush M. T., Beauchamp W. D., J. Am. Chem. Soc., **75**, 2949 (1953).
95. Prout F. S., Abdulstam M. M. E., J. Chem. Eng. Data, **11**, 616 (1966).
96. Патрик Т., Эрикссон Ф., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 6, стр. 102.
97. Allen J. C. et al., Chem. Ind. (London), **1961**, 830.
98. Лунд Х., Фойгт А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 472.
99. Уитмор Ф., Лодер Д., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 592.
100. Field L. et al., J. Am. Chem. Soc., **78**, 4389 (1956).
101. Lawesson S.-O., Acta Chem. Scand., **12**, 1 (1958).
102. Stetter H., in Foerts's «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», Vol. 2, Academic Press, New York, 1963, p. 51.
103. Kwart H., Baeusky M. M., J. Am. Chem. Soc., **80**, 580 (1958).
104. Ritter J. J., Kaniecki T. J., J. Org. Chem., **27**, 622 (1962).
105. Шрайнер Р., Шмидт А., Ролл Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, 1943, сб. 2, стр. 584.
106. Franke A., Kroupa A., Monatsh. Chem., **69**, 167 (1936).
107. Arnold R. T. et al., J. Am. Chem. Soc., **66**, 208 (1944).
108. Whalley W. B., J. Chem. Soc., **1951**, 3229.
109. Houben J., Fischer W., Chem. Ber., **64**, 240 (1931).
110. Pearson D. E. et al., J. Med. Chem., **10**, 1078 (1967).
111. Cope A. C., McElwain S. M., J. Am. Chem. Soc., **54**, 4319 (1932).
112. Krollpfeiffer F., Rosenberg A., Chem. Ber., **69B**, 465 (1936).
113. Krapcho A. P. et al., Tetrahedron Letters, **1967**, 215.

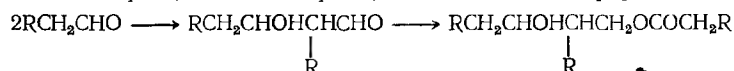
Г. РЕАКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ТИПА

В данном разделе рассматриваются только такие реакции окисления или восстановления, которые являются специфическими для образования сложных эфиров. Очевидно, это рассмотрение стало бы слишком обширным, если бы в него были включены также реакции восстановления ненасыщенных эфиров или кетозэфиров. Эти реакции протекают гладко и проводятся в основном так же, как превращение олефинов или кетонов в алканы. Из методов синтеза, при которых образуется именно сложноэфирная группа, рассматриваются пять методов, основанных на окислении, и три — основанных на восстановлении.

1. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ ОКИСЛЕНИЕ — ВОССТАНОВЛЕНИЕ АЛЬДЕГИДОВ (РЕАКЦИЯ ТИЩЕНКО)

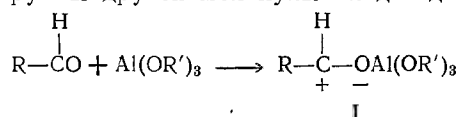


Этот метод синтеза похож на реакцию Канницаро, за исключением того, что в данном случае получается сложный эфир, а не соответствующий спирт и кислота. Он также отличается от реакции Канницаро тем, что применим к альдегидам, содержащим атомы водорода в α -положении. В качестве катализаторов чаще всего используют алкоголяты алюминия. Кроме того, применяют алкогольаты натрия [1], а также магния и кальция [2]. При применении мягких основных катализаторов, например этилата натрия, этилата кальция, этилата магния и алюминия $\text{Mg}[\text{Al}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4]_2$ и этилата натрия и магния $\text{Na}_2\text{Mg}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$, из насыщенных альдегидов, содержащих два атома водорода в α -положении, сначала образуется альдоль, который, в свою очередь, дает сложный эфир 1,3-диола [3]

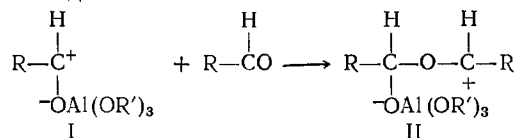


Как ни странно, сильно основной этилат натрия вызывает лишь альдольную конденсацию таких альдегидов. При смешанных реакциях конденсации эфир кислоты того альдегида, для которого реакция Тищенко протекает наиболее быстро, образуется в больших количествах [4]. Выходы сложных эфиров для наиболее простых альдегидов получаются различные, но могут быть и количественными [2, 3, 5].

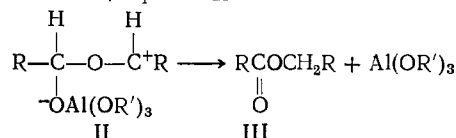
Первой стадией механизма [6], вероятно, является образование координационного соединения I, реагирующего затем с кислородом карбонильной группы другой молекулы альдегида с образованием



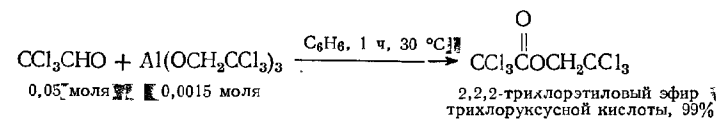
соединения II. Выделение алкоголята алюминия и переход гидрид-



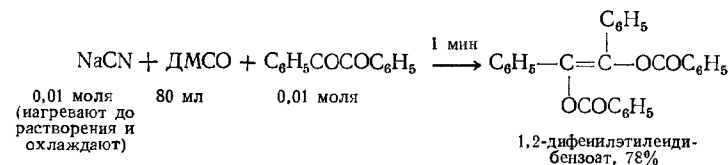
нона приводит к образованию сложного эфира III. Алкоголяты алюминия сильно ассоциированы и плохо комплексуются с альде-



гидами, замещенными электроотрицательными группами. Так, например, хлораль дает максимум 2% продукта реакции Тищенко с этилатом алюминия. Эту проблему можно, по-видимому, решить, применяя алкогольаты более кислого спирта, который меньше ассоциируется, как показано ниже [7]:



Бензил превращается в *транс*- α, α' -стильбендиолдибензоат по механизму, хотя и не являющемуся механизмом реакции Тищенко, но тем не менее включающему ряд восстановительных превращений [8]

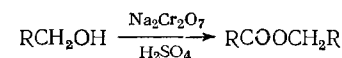


а) Получение бензилового эфира бензойной кислоты (90—93% из бензальдегида и фенолята натрия) [1].

б) Другие примеры. 1) Бутиловый эфир масляной кислоты (81,6% из масляного альдегида и этилата алюминия) [2].

2) Бензиловый эфир уксусной кислоты (56,8% из бензальдегида и ацетальдегида с изопропилатом алюминия) [6].

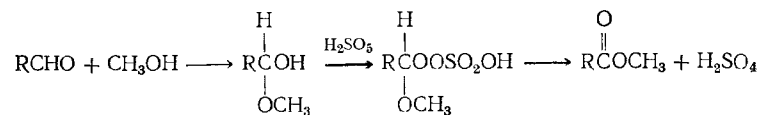
2. ОКИСЛЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ СПИРТОВ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ЭТЕРИФИКАЦИЕЙ



Первичные спирты можно окислять до карбоновых кислот, и в присутствии избытка спирта в этой же реакции может быть получен сложный эфир. В качестве окислителей применяют бихромат натрия и серную кислоту [9], N-хлорсукцинимид и *трет*-бутилгипохлорит [10]. Из двух последних окислителей более подходящим является *трет*-бутилгипохлорит. Этот реагент дает с некоторыми первичными спиртами выходы до 89%, хотя другие спирты, например бензиловый, образуют главным образом альдегиды.

Окисление карбонильных соединений до эфиров (реакция Байера — Виллигера) рассмотрено в разд. Б.4. Уникальной способ-

ностью окислять смесь спирта и альдегида с образованием сложного эфира обладает кислота Каро H_2SO_5 [11]



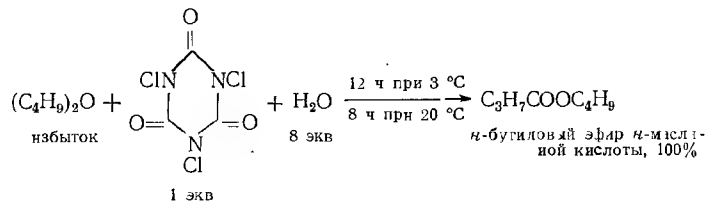
а) Получение *n*-бутилового эфира *n*-масляной кислоты (41—47% из технического *n*-бутилового спирта, бихромата натрия и продажной серной кислоты) [9].

б) Получение *n*-гексилового эфира капроновой кислоты (83% из *n*-гексилового спирта и *трет*-бутилгипохлорита в смеси пиридин—четырёххлористый углерод) [10].

3. ОКИСЛЕНИЕ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

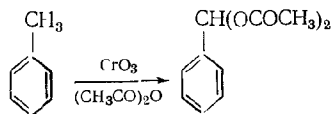


Это редко используемое превращение может быть осуществлено при помощи многих реактивов; недавно для этого была предложена трихлоризоциануровая кислота [12]



Из бензиловых эфиров получается в первую очередь бензальдегид, а не эфиры бензойной кислоты.

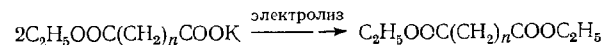
4. ОКИСЛЕНИЕ МЕТИЛАРЕНОВ ДО АНГИДРИДОВ КИСЛОТ



Этот метод синтеза уже был рассмотрен в гл. 10 «Альдегиды», разд. А.11, поскольку диацетаты при гидролизе могут давать альдегиды. Хотя можно применять различные окислители, наиболее распространенным является хромовый ангидрид. Выходы обычно бывают низкими.

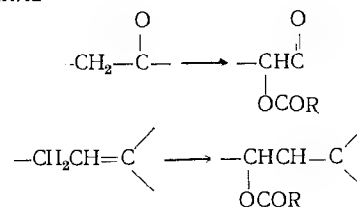
а) Получение *о*- и *п*-нитробензальдиацетатов (65—66% *пара*- и 36—37% *орто*-изомеров из нитротолуола, хромового ангидрида, уксусного ангидрида и серной кислоты) [13].

5. ЭЛЕКТРОЛИЗ СОЛЕЙ МОНОЭФИРОВ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ [РЕАКЦИЯ КОЛЬБЕ]

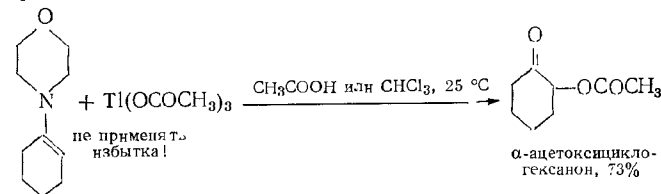


См. гл. 1 «Алканы, циклоалканы и арены», разд. Ж.7.

6. АЦИЛОКСИЛИРОВАНИЕ

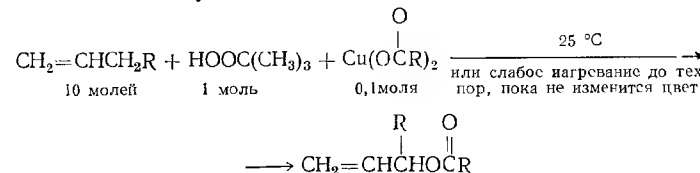


Существуют два метода ацилоксилирования кетонов. В первом из них для введения α -ацетоксигруппы используют смесь тетраацетата свинца и уксусной кислоты саму по себе (пример а) или с катализатором трехфтористым бором [14]. Второй основан на использовании триацетата таллия для превращения енамина кетона [15]



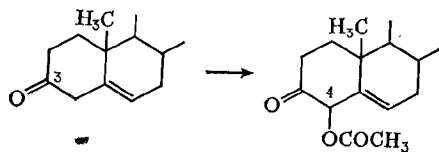
Эта реакция представляет большой интерес, поскольку для ее проведения вместо енамина можно использовать смесь циклогексана и морфолина. Однако выходы бывают разными и с другими енаминами обычно более низкими.

Лучший метод ацилоксилирования алкенов — взаимодействие с *трет*-бутилгидроперекисью и медной солью какой-нибудь органической кислоты в указанных соотношениях [16]



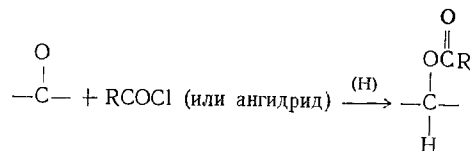
Если используют соль оптически активной кислоты, образуется частично оптически активный эфир. Выходы в расчете на медную соль хорошие.

а) Получение Δ^5 -холестенон-4 α -он-3-ацетата. 50 г, Δ^5 -холестенон-3 в 300 мл бензола при 32 °С разбавляют 600—950 мл уксусной кислоты и добавляют 1,3—1,5 моля тетраацетата свинца.

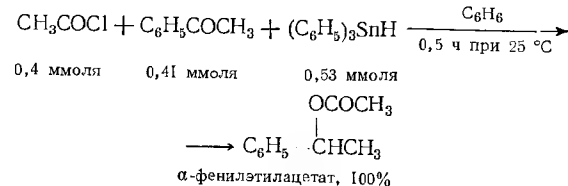


После стояния в течение ночи добавляют воду и смесь экстрагируют эфиром. Затем из эфирного слоя выделяют указанный ацетат с выходом 45—55% [17].

7. ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АЦИЛИРОВАНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ



Недавно для восстановительного ацилирования были использованы трифенилгидрид олова и хлористый ацетил [18]



1. Камм О., Камм В. Ф., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 89.
2. Villani F. J., Nord F. F., J. Am. Chem. Soc., **69**, 2605 (1947).
3. Kulpinski M. S., Nord F. F., J. Org. Chem., **8**, 256 (1943).
4. Lin I., Day A. R., J. Am. Chem. Soc., **74**, 5133 (1952).
5. Child W. C., Adkins H., J. Am. Chem. Soc., **45**, 3013 (1923); **47**, 798 (1925).
6. Lin I., Day A. R., J. Am. Chem. Soc., **74**, 5133 (1952).
7. Saegusa T., Ueshima T., J. Org. Chem., **33**, 3310 (1968).
8. Trisler J. C., Frye J. L., J. Org. Chem., **33**, 306 (1968).
9. Робертсон Дж. Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 147.
10. Grob C. A., Schmid H. J., Helv. Chim. Acta, **36**, 1763 (1953).
11. Nishihara A., Kikuta I., J. Org. Chem., **33**, 2525 (1968).
12. Juenge E. C., Beal D. A., Tetrahedron Letters, **1968**, 5819.
13. Нишимура Т., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 36.
14. Henbest H. B. et al., J. Chem. Soc., **1961**, 4472; **1965**, 6.
15. Kuehne M. E., Giacobbe T. J., J. Org. Chem., **33**, 3359 (1968).
16. Denney D. B. et al., J. Org. Chem., **30**, 3151 (1965).
17. Fieser L. F., Stevenson R., J. Am. Chem. Soc., **76**, 1728 (1954).
18. Kaplan L., J. Am. Chem. Soc., **88**, 4970 (1966).

ГАЛОГЕНАНГИДРИДЫ

Галогенангидриды карбоновых кислот — наиболее реакционно-способные из всех производных кислот; хлористый ацетил, например, быстро гидролизуетс водой с выделением тепла. Галогенангидриды, обладающие меньшей растворимостью в воде, можно в течение короткого времени держать во влажной атмосфере и даже промывать водой, однако при хранении их также следует защищать от влаги для предотвращения гидролиза.

Поскольку галогенангидриды представляют собой высокореакционноспособные вещества, их необходимо получать из активных реагентов. Чаще всего используют галогенпроизводные неорганических кислот, однако можно применять и менее реакционноспособные реагенты, если образующийся галогенангидрид сразу выводить из реакционной зоны. Например, хлористый ацетил может быть количественно отогнан из смеси хлористого бензоила и уксусной кислоты. Этот метод пригоден для низкокипящих галогенангидридов (разд. А.2).

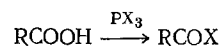
Более распространен другой метод, в котором используется смесь хлористого тионила и диметилформамида; при этом в качестве промежуточного соединения образуется наиболее активный реагент, диметилформамидинийхлорид (разд. А.1).

Другие производные кислот, например ангидриды (разд. А.4), эфиры или соли (разд. А.3), также могут превращаться в соответствующие галогенангидриды. Однако амиды для этой цели неприменимы, поскольку они превращаются в нитрилы или имидогалогениды. Лучше всего использовать N-ацилимидазолы для превращения в галогенангидриды в относительно мягких условиях при действии хлористого водорода (разд. А.6).

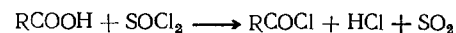
Вследствие большой реакционной способности галогенангидридов и их высокой степени окисления, кроме производных кислот, для их получения можно использовать лишь небольшое число других соединений. Конечно, для этой цели нельзя применять реакции восстановления и можно найти лишь несколько примеров применения реакций окисления (разд. Б). Некоторые из них представляют интерес хотя бы потому, что окисление для получения галогенангидридов применяется редко.

А. ОБМЕННЫЕ РЕАКЦИИ

1. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И НЕОРГАНИЧЕСКИХ ГАЛОГЕНИДОВ



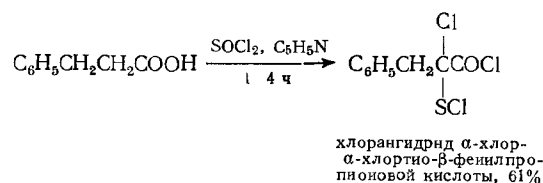
Наиболее общим методом является получение галогенангидридов из соответствующих кислот. Обычно в качестве неорганических реагентов в этом синтезе применяют треххлористый или пятихлористый фосфор или хлористый тионил. Галогениды фосфора обладают высокой активностью, но они образуют легколетучие хлорокисн фосфора, которые могут загрязнять отогнанные хлорангидриды. С другой стороны, при использовании хлористого тионила образуются газообразные побочные продукты и остается только отделить избыток хлористого тионила (т. кип. 79 °С) от хлорангидрида



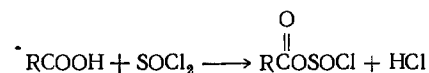
Для синтеза бромангидридов обычно применяют трехбромистый фосфор [1]; см. также пример д.4.

Рекомендовано несколько вариантов этого метода, но четких доказательств преимуществ той или иной модификации не приведено. Для получения хлорангидридов из соответствующих кислот, кроме уксусной, был использован смешанный реагент — пятихлористый фосфор с хлористым ацетилом [2]; применяли также хлористый тионил с иодом [3] или со следами пиридина [4]. Полезным катализатором, как утверждают, является хлористый цинк [5]. «Хороший» выход хлорангидридов был получен при использовании трифенилфосфина в четыреххлористом углероде, причем образование кислот в качестве побочных продуктов не наблюдалось [6]. С другой стороны, сам хлористый тионил в отсутствие каких-либо катализаторов без индукционного периода вызывает при 20 °С превращение в соответствующие хлорангидриды следующих кислот: уксусной (за 1 ч), изомасляной (за 5 ч), бензойной (за 50 ч), дифенилуксусной (38% за 5 суток), трихлоруксусной (0% за 9 суток) [7].

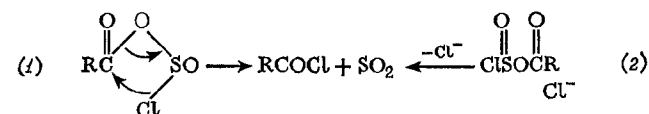
Продолжительное нагревание кислот, содержащих атомы водорода в α-положении, в избытке хлористого тионила с пиридином в качестве катализатора может приводить к серьезным побочным реакциям [8]



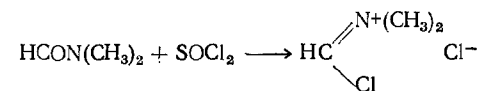
Механизм этой реакции включает образование смешанного ангидрида



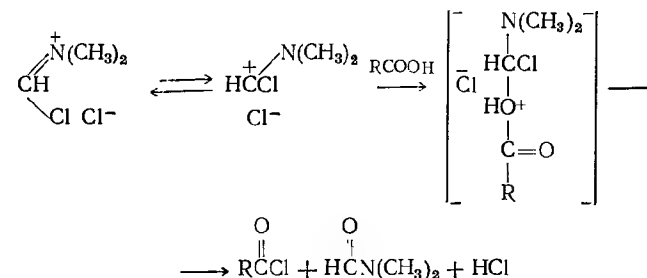
который распадается в результате внутреннего перехода электрона (1), либо в результате реакций замещения по механизму S_N2 (2)



По-видимому, не имеет смысла обсуждать роль пиридинового катализатора, так как метод, основанный на использовании хлористого тионила и пиридина, несомненно, будет вытеснен методом с применением диметилформамидинийхлорида, значительно более эффективного реагента. Он образуется из диметилформамида и хлористого тионила

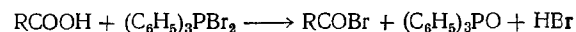


Важно, чтобы используемый хлористый тионил не содержал полухлористой и хлористой серы, присутствие которых может вызывать значительное потемнение реакционной смеси. Некоторые имеющиеся в продаже сорта хлористого тионила удовлетворяют этому требованию, в противном случае они могут быть очищены по методу Фридмана и Веттера отгонкой из трифенилфосфита [9]. Реагент можно либо предварительно выделить (т. пл. 138—142 °С), либо получать *in situ* при использовании диметилформамида в качестве растворителя для хлористого тионила; можно использовать также около 10% диметилформамида по отношению к хлористому тионилу [10]. Сульфокислоты или трихлоруксусная кислота, которые не превращаются в хлорангидриды при действии других реагентов, с диметилформамидинийхлоридом дают высокие выходы хлорангидридов.



Эффективность этого реагента связана с его исключительной ацилирующей способностью; движущей силой процесса является стремление к образованию двойной связи углерод — кислород.

Недавно бромангидриды были синтезированы с выходами 50—80% при обработке карбоновой кислоты трифенилфосфиндидибромидом (пример д.4)



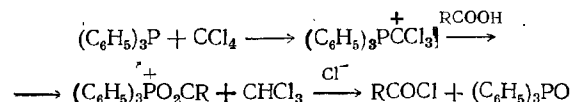
Галогенангидриды двухосновных кислот могут быть получены с использованием пятихлористого фосфора [11] или хлористого тионила [12]. Присутствующие в исходной кислоте двойные связи или такие заместители, как галоген, алкокси-, фенокси-, нитро- или циангруппы, остаются незатронутыми.

Хлористый цезий, по-видимому, является эффективным катализатором при получении хлорангидридов с использованием хлористого тионила [13].

а) Получение хлорангидрида трифторуксусной кислоты (89% из 0,4 моля кислоты, 0,04 моля диметилформамида и 0,44 моля хлористого тионила при 80–85 °С в течение 2,5 ч; в отсутствие диметилформамида хлорангидрид не образуется) [10].

б) Получение бензолсульфохлорида (6,2 г диметилформамиднийхлорида и 5 г бензолсульфокислоты растворяют в 120 мл диметилформамида и выдерживают в течение 24 ч при 20 °С; смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют бензолом; бензольный экстракт высушивают, выпаривают, перегоняют при 115 °С/11 мм и получают с выходом 75% бензолсульфохлорид [10]; см. разд. А.3, пример а, получение из натриевой соли сульфокислоты).

в) Получение хлорангидрида 2,3-О-изопропилиденглицериновой кислоты. Как утверждают, «хороший» выход получен при проведении реакции в соответствии с уравнением



Преимущество этой реакции состоит в том, что не происходит образования кислоты, и группы, способные реагировать с кислотой, например кетальные, сохраняются [6].

г) Хлорангидрид 2,4,6-триметилбензойной кислоты (90—97% из 2,4,6-триметилбензойной кислоты и хлористого тионила) [14].

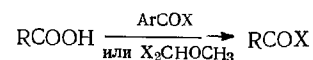
д) Другие примеры. 1) Хлорангидрид *n*-нитробензойной кислоты (90—96% из *n*-нитробензойной кислоты и пятихлористого фосфора) [15]; см. также [3]. Следует отметить, что пятихлористый фосфор в хлористом метиле мономерен [16]; этот факт заставляет предполагать, что хлористый метил может быть эффективным растворителем при некоторых синтезах галогенангидридов с использованием пятихлористого фосфора.

2) Хлорангидрид олеиновой кислоты (97–99% сырого продукта из олеиновой кислоты по непрерывному процессу, в соответствии с которым кислоту подают в заполненную стеклянной спиральной насадкой колонку, на которой перегоняют хлористый тионил) [17].

3) Хлоридрат *D,L*-валилхлорида (86% из *D,L*-валина, пятихлористого фосфора и хлористого ацетила) [2].

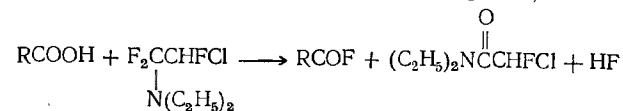
4) Бромистый бензоил (72% из 0,1 моля трифенилфосфина в хлорбензоле, к которому приливают 0,1 моля брома при 0–5 °С, с последующим добавлением 0,1 моля бензойной кислоты и кипячением в течение 30 мин; могут быть использованы также ангидриды) [18].

2. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ГАЛОГЕНАНГИДРИДОВ ИЛИ АЛИФАТИЧЕСКИХ α,α -ДИГАЛОГЕНЭФИРОВ



Для превращения карбоновых кислот в галогенангидриды довольно широко применяют два типа органических реагентов: галогенангидриды и алифатические α,α -дигалогенэфиры. Хлористый [19] и фтористый [20] бензоилы, например, хорошо проявили себя в синтезе легколетучих галогенангидридов; подобным образом ведет себя бензолсульфохлорид в углеводородных растворителях, поскольку побочный продукт, бензолсульфокислота, нерастворим [21]. Применяют также хлорангидрид фталевой кислоты [22, 23], оксалилхлорид и оксалилбромид [24, 25]. Утверждают, что для получения хлорангидридов ненасыщенных кислот лучше всего использовать оксалилхлорид [26]. Применение этого реагента в бензоле при низкой температуре предотвращает рацемизацию [27] и изомеризацию [28]. При использовании галогенангидридов получают различные, но часто вполне удовлетворительные выходы.

Из числа более новых реагентов назовем α,α -дихлордиметиловый и α,α -дихлордиэтиловый эфиры [29–32], которые в ряде случаев дают превосходные выходы галогенангидридов. В некоторых случаях полезны такие катализаторы, как хлористый цинк [31]. Трифторидат α,α -дифтортриметиламина примерно аналогичным образом дает 90%-ный выход фтористого бензоила из бензойной кислоты [33]; подобный реагент, 2-хлор-1,1,2-трифтортриэтиламин, легко получаемый из тетрагалогенэтилена и диэтиламина, дает хорошие выходы фторангидридов по реакции (пример 6.5)



а) Получение хлористого бутирила. 340 г хлорангидрида фталевой кислоты, нагретого до 140 °С, медленно обрабатывают 132 г

может быть полезен, в частности, в случае циклических ангидридов, которые обычно не получают из галогенангидридов. Для синтеза хлорангидридов обычно используют хлористый тионил, хлорангидрид фталевой кислоты, пятихлористый фосфор или α, α -дихлорметиловый эфир. Присутствие неорганических галогенидов, например хлористого цинка, оказывает в этой реакции каталитическое действие [5, 22, 31]. Фторангидриды могут быть получены обработкой ангидридов кислот фтористым водородом [45], кислым фтористым калием или фтористым калием [46, 47]; выходы обычно хорошие.

а) Получение симметричного хлорангидрида *о*-фталевой кислоты (92% из фталевого ангидрида и пятихлористого фосфора) [48].

б) Другие примеры. 1) Хлорангидрид фумаровой кислоты (82—95% из малеинового ангидрида и хлорангидрида фталевой кислоты в присутствии следов безводного хлористого цинка) [49].

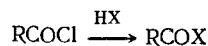
2) Неполный хлорангидрид янтарной кислоты (95,5% из янтарного ангидрида и α, α -дихлордиметилового эфира в присутствии следов хлористого цинка) [31].

3) Фтористый пропионил (91,5% из пропионового ангидрида и безводного фтористого водорода при -10°C) [45].

4) Хлорангидрид нафталин-1,8-дикарбоновой кислоты (80% из соответствующего ангидрида и пятихлористого фосфора при 160°C с последующим кипячением в течение 5 ч) [50].

5) Бромистый бензоил (71% из ангидрида по методу, приведенному в разд. А.1, пример д.4).

5. ИЗ ГАЛОГЕНАНГИДРИДОВ (ОБМЕН ГАЛОГЕНА)



Этот синтез применяют в тех случаях, когда другие методы оказываются неприменимыми. В качестве реагентов используют кислоту или соль в присутствии уксусной кислоты [46], уксусного ангидрида [51] или тетраметилсульфона (пример б.4). Этим методом синтезируют бром-, иод- и фторангидриды, хотя в последние годы он, по-видимому, применяется главным образом для получения последних. При температурах между -5 и 0°C и атмосферном давлении безводный фтористый водород, используемый в небольшом избытке, приводит к образованию ряда алифатических и ароматических галогенангидридов с выходами 79—94% [45].

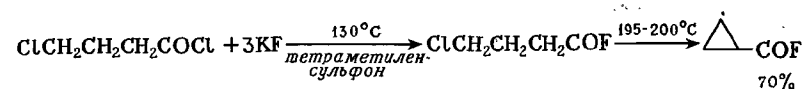
а) Получение фтористого бензоила (75—80% из хлористого бензоила, к которому в сосуде из полиолефина добавляют сжиженный безводный фтористый водород; это общий метод синтеза многих фторангидридов) [52].

б) Другие примеры. 1) Фтористый ацетил (76% из хлористого ацетила, фтористого калия и уксусной кислоты) [46].

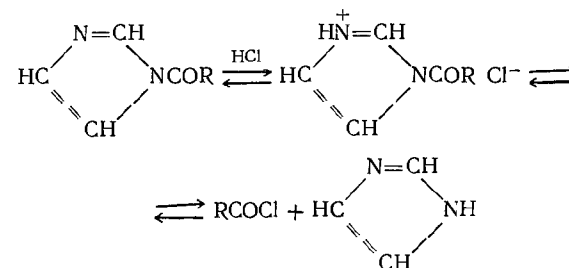
2) Оксалилбромид (85% из оксалилхлорида и бромистого водорода [53]; этот бромангидрид нельзя получить из щавелевой кислоты и пятибромистого фосфора).

3) Иодистый бензоил [довольно низкий выход из хлористого бензоила и иодистого натрия, подогретых до 50°C — начала спонтанной реакции, с последующим нагреванием при 60 — 70°C в течение 4 ч; продукт экстрагируют четыреххлористым углеродом и перегоняют (т. кип. 115 — $118^\circ\text{C}/15$ мм). Коричневый дистиллат обесцвечивают добавлением капли ртути. Иодангидрид стеариновой кислоты, приготовленный подобным образом, разлагается при хранении даже в темноте] [54].

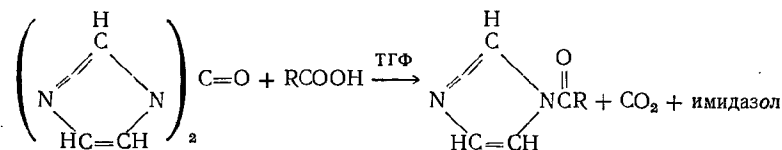
4) Фторангидрид циклопропилкарбоновой кислоты [55]



6. ИЗ N-АЦИЛИМИДАЗОЛОВ

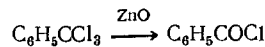


N-Ацилимидазолы очень легко расщепляются хлористым водородом до хлоргидрата имидазола; при этом ацильная группа превращается в галогенангидрид. Реакция, по-видимому, имеет общий характер и особенно рекомендуется для превращения полумикроколичеств кислот или для кислот, нестойких в более кислой среде, чем та, которую дает сухой хлористый водород. Кислота легко превращается в N-ацилимидазол при взаимодействии с 1,1'-карбонил-диимидазолом



а) Получение хлорангидрида *n*-метоксибензойной кислоты (91% из раствора N-*n*-метоксибензоилимидазола в кипящем дихлорэтане, через который в течение 15 мин пропускают хлористый водород; хлоргидрат имидазола отделяют фильтрованием, фильтрат концентрируют и фракционируют) [56].

7. ИЗ 1,1,1-ТРИГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ



Такие синтезы представляют больший интерес скорее для химиков, работающих в промышленности, чем для исследователей. В многочисленных патентах описано получение хлористого бензоила из эквивалентных количеств бензотрихлорида и воды в присутствии следов хлорида железа(III) при 100 °С, или с эквивалентным количеством этилового спирта при 130—140 °С или с хлоруксусной кислотой и хлористым цинком при 80—90 °С [57].

Превращение бензотрихлорида в хлорангидриды с помощью кислот в литературе подробно не описано, но, очевидно, может быть проведено, как это утверждается в патенте [58].

а) Получение хлористого бензоила (58% из бензотрихлорида и чистой окиси цинка при 100 °С в течение 1 ч) [59].

б) Получение фтористого бензоила [65% из бензотрихлорида и фтористого цинка (1,5 ч.) при 120 °С в течение 6 ч; по-видимому, сначала из окисей, присутствующих во фтористом цинке, образуется хлористый бензоил, который затем превращается во фторид] [59].

1. [Caulson E. A., J. Chem. Soc., 1934, 1406; Burton T. M., Degering E. F., J. Am. Chem. Soc., 62, 227 (1940).
2. Zinner H., Brossmann G., J. Prakt. Chem., (4), 5, 91 (1957).
3. Зайонц В. И., ЖПХ, 33, 711 (1960).
4. Ralls J. W., Riegel B., J. Am. Chem. Soc., 77, 6073 (1955).
5. Ruggli P., Maeder A., Helv. Chim. Acta, 26, 1476 (1943).
6. Lee J. B., J. Am. Chem. Soc., 88, 3440 (1966).
7. Gerrard W., Thrush A. M., J. Chem. Soc., 1953, 2117.
8. Krubsack A. J., Higa T., Tetrahedron Letters, 1968, 5149.
9. Физер Л., Физер М., Реагенты для органического синтеза, т. III, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 329.
10. Zollinger H. et al., Helv. Chim. Acta, 42, 1653 (1959).
11. Фейер Г., Пир С., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 88.
12. Физер Л., Физер М., Реагенты для органического синтеза, т. III, изд-во «Мир» 1970, стр. 331.
13. Beg M., Singh H., Fette Seifen Anstrichm., 71, 367 (1969) [C. A., 71, 221 (Sept. 1, 1969)].
14. Барнес Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 462.
15. Адамс Р., Дженкинс Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 472.
16. Newman M. S., Abstracts, Organic Division, American Chemical Society Meeting, April 5, 1965.
17. Аллен Ч., Байерс Дж., Хумфлетт У., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 70.
18. Bestmann H.-J., Mott L., Ann. Chem., 693, 132 (1966).
19. Brown H. C., J. Am. Chem. Soc., 60, 1325 (1938).
20. Машенцев А. И., ЖОХ, 16, 203 (1946).

21. Крам Д., Хэммонд Дж., Органическая химия, изд-во «Мир», М., 1964, стр. 304.
22. Kyrides L. P., J. Am. Chem. Soc., 59, 206 (1937).
23. Bubner M., Schmidt H. L., Pharmazie, 18, 668 (1963) [C. A., 60, 5629 (1964)].
24. Adams R., Ulich L. H., J. Am. Chem. Soc., 42, 599 (1920).
25. Daubert B. F. et al., J. Am. Chem. Soc., 65, 2142 (1943).
26. Bauer S. T., Oil Soap, 23, 1 (1946) [C. A., 40, 1330 (1946)].
27. Stållberg-Stenhagen S., J. Am. Chem. Soc., 69, 2568 (1947).
28. Hancock J. E. H., Linstead R. P., J. Chem. Soc., 1953, 3490.
29. Heslinga L. et al., Rec. Trav. Chim., 76, 969 (1957).
30. Heslinga L., Arens J. F., Rec. Trav. Chim., 76, 982 (1957).
31. Rieche A., Gross H., Chem. Ber., 92, 83 (1959).
32. Gross H., Farkas I., Chem. Ber., 93, 95 (1960).
33. Arnold Z., Collection Czech. Chem. Commun., 28, 2047 (1963).
34. Arsenijevic L., Arsenijevic V., Damanski A. F., Compt. Rend., 256, 4039 (1963).
35. Яровенко Н. Н., Ракиш М. А., ЖОХ, 29, 2159 (1959).
36. Hecker E., Chem. Ber., 88, 1666 (1955).
37. Simons J. H., Ramler E. O., J. Am. Chem. Soc., 65, 389 (1943); Truce W. E., J. Am. Chem. Soc., 70, 2828 (1948).
38. Cohen S. G. et al., J. Am. Chem. Soc., 71, 3439 (1949).
39. Kindler K. et al., Chem. Ber., 76B, 308 (1943).
40. Southwick P. L., Seivard L. L., J. Am. Chem. Soc., 71, 2532 (1949).
41. Gresham T. L. et al., J. Am. Chem. Soc., 72, 72 (1950).
42. Bosshard H. H. et al., Helv. Chim. Acta, 42, 1653 (1959).
43. Weygand F., Geiger R., Chem. Ber., 90, 634 (1957).
44. Badische Anilin- and Soda Fabrik, герм. пат. 804567, 26/IV 1951 [C. A., 45, 8031 (1951)].
45. Olah G. A., Kuhn S. J., J. Org. Chem., 26, 237 (1961).
46. Nesmeyanov A. N., Kahn E. J., Chem. Ber., 67B, 370 (1934).
47. Машенцев А. И., ЖОХ, 15, 915 (1945).
48. Омм Э., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 547.
49. Курдюк Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1943, сб. 3, стр. 464.
50. Arient J., Marhan J., Collection Czech. Chem. Commun., 28, 1292 (1963).
51. Calloway N. O., J. Am. Chem. Soc., 59, 1474 (1937).
52. Olah G. A., Kuhn S. J., Org. Syn., 45, 3 (1965).
53. Staudinger H., Anthes E., Chem. Ber., 46, 1426 (1913).
54. Theobald D. W., Smith J. C., Chem. Ind. (London), 1958, 1007.
55. Dear R. E. A., Gilbert E. E., J. Org. Chem., 33, 1690 (1968).
56. Staab H. A. et al., Ann. Chem., 694, 78 (1966).
57. Beilstein, Handbuch der Organischen Chemie, Vol. 9, 4th ed., Second Supplement, Springer-Verlag, Berlin, 1949, p. 159.
58. Kaltschmitt H., Tartler A., герм. пат. 804567, 26/IV 1951 [C. A., 45, 8031 (1951)].
59. Davies W., Dick J. H., J. Chem. Soc., 1932, 2808.

Б. ОКИСЛЕНИЕ

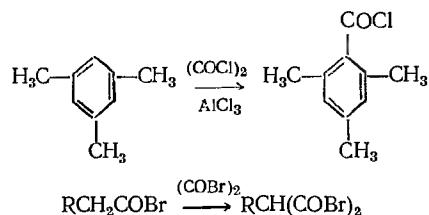
Некоторые из описанных методов представляют собой истинные реакции окисления, в которых степень окисления спирта, хлористого алкила или альдегида возрастает до степени окисления кислоты. В данном разделе рассматриваются также другие реакции, в которых производное кислоты окисляется до некоторого промежуточного вещества, которое легче превратить в галогенангидрид.

7. Muller E., Ehrmann K., Chem. Ber., **69B**, 2207 (1936).
8. Haszeldine R. N., Nyman F., J. Chem. Soc., **1959**, 387.
9. Carpino L. A., Chem. Ind. (London), **1956**, 123.
10. Kissinger L. W., Ungnade H. E., J. Org. Chem., **24**, 1244 (1959).
11. Douglass I. B., Osborne C. E., J. Am. Chem. Soc., **75**, 4582 (1953).

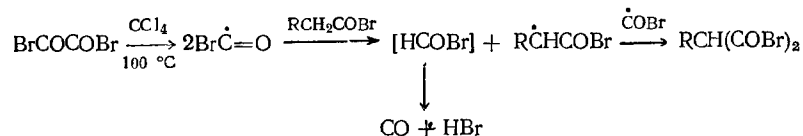
В. ГАЛОГЕНКАРБОНИЛИРОВАНИЕ

Обычно для проведения подобных реакций используют оксалилхлорид или оксалилбромид (разд. В.1), но можно также применять и окись углерода в сочетании с источником хлора (разд. В.2).

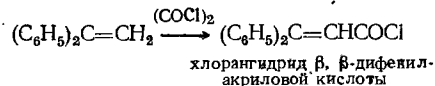
1. С ПОМОЩЬЮ ОКСАЛИЛХЛОРИДА ИЛИ ОКСАЛИБРОМИДА



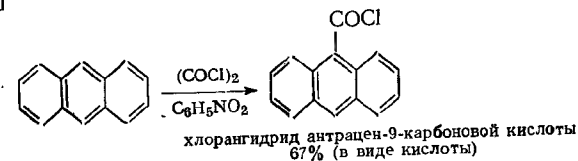
В этом синтезе хлоркарбонильная или бромкарбонильная группа замещает атом водорода в алканах и циклоалканах [1], ароматических углеводородах [2—4], олефинах [3, 5], кетонах [6] или даже галогенангидридах [7]. Реакции протекают по различным механизмам. По-видимому, свободнорадикальный механизм реализуется при температурах, при которых происходит бромкарбонилирование бромангидридов



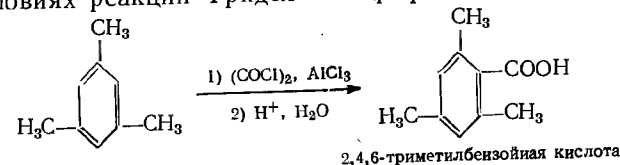
Подобный механизм преобладает и при хлоркарбонилировании циклогексана в присутствии перекиси или на свету [1]. При хлоркарбонилировании диарилэтиленов с использованием оксалилхлорида по характеру влияния заместителей в арильных группах на скорость реакции можно предполагать, что она протекает по ионному механизму [5]



Ароматические углеводороды хлоркарбонилировали в отсутствие катализаторов [2]



или в условиях реакции Фриделя — Крафта [4]

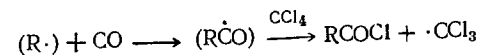


(пример а). Последняя реакция, по-видимому, имеет общий характер для алкилированных бензолов и многоядерных ароматических углеводородов, за исключением легко окисляющихся соединений.

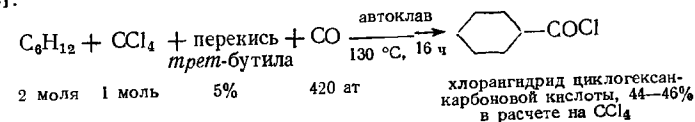
а) Получение хлорангидрида 2,4,6-триметилбензойной кислоты (65—76% в расчете на кислоту из 1 моля мезитилена, 1,10 моля оксалилхлорида и 1,10 моля безводного хлористого алюминия в сухом CS_2 при 10—15 °C) [4].

б) Получение бромангидрида диметилмалоновой кислоты (76% из 0,8 моля бромангидрида изомасляной кислоты и 0,4 моля оксалилбромид в CCl_4 при 100—110 °C в течение 18 ч) [7].

2. С ПОМОЩЬЮ ОКИСИ УГЛЕРОДА И ИСТОЧНИКА ХЛОРА

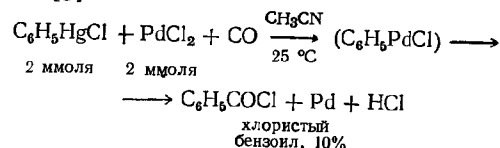


Согласно приведенному выше уравнению, происходит конкуренция за отрыв атома хлора между алкильными свободными радикалами, образующими RCl , и ацильными свободными радикалами, образующими RCOCl . Очевидно, образованию хлорангидрида благоприятствует высокое давление окиси углерода, так как именно в этих условиях были получены приемлемые выходы хлорангидрида. Отрыв хлора ацильным свободным радикалом, по-видимому, также сильно ингибируется комбинацией солей металлов с хлорангидридом, и поэтому реакцию следует проводить в эмалированном автоклаве [8].



В этом опыте отношение хлорангидрида к хлористому циклогексану составляло 5 : 1.

Другую подобную реакцию с участием свободных радикалов можно проводить при атмосферном давлении с катализатором, хлористым палладием [9]

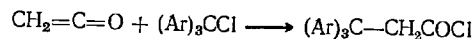


Одновременно образуется некоторое количество бензофенона и дифенила.

Рассмотренные выше реакции в настоящее время в лаборатории не находят применения.

1. Kharasch M. S., Brown H. C., J. Am. Chem. Soc., **64**, 329 (1942).
2. Mosettig E. et al., J. Am. Chem. Soc., **70**, 1079 (1948).
3. Treibs W., Orttmann H., Chem. Ber., **93**, 545 (1960).
4. Sokol P. E., Org. Syn., **44**, 69 (1964).
5. Bergmann F. et al., J. Am. Chem. Soc., **70**, 1612 (1948).
6. Treibs W. et al., Chem. Ber., **93**, 551 (1960).
7. Treibs W., Orttmann H., Chem. Ber., **91**, 297 (1958).
8. Thaler W. A., J. Am. Chem. Soc., **88**, 4278 (1966).
9. Henry P. M., Tetrahedron Letters, **1968**, 2285.

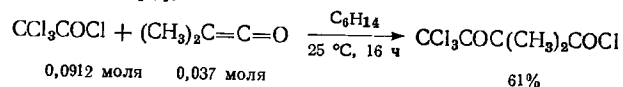
Г. ИЗ КЕТЕНОВ



Соединения, содержащие подвижные атомы хлора, присоединяются к кетенам с образованием хлорангидридов [1]. Иногда необходимо присутствие такого катализатора, как хлористый алюминий. Хотя α,β -дихлорэтилэтиловый эфир, α -хлорбензилметилэтиловый эфир и трифенилхлорметан в использованных условиях (в бензоле или нитробензоле при комнатной температуре) вступают в эту реакцию, хлористый и бромистый бензил, бензотрихлорид, хлористый бензоил, хлорацетон, 2-хлор-2-нитропропан не реагируют. Однако хлорангидрид трихлоруксусной кислоты присоединяется к диметилкетену (пример 6). Выходы обычно низкие.

а) Получение хлорангидрида β -метокси- β -фенилпропионовой кислоты. 10 экв газообразного кетена барботируют через α -хлорбензилметилэтиловый эфир и затем смесь охлаждают до комнатной температуры. После перегонки под вакуумом получают с выходом 70% хлорангидрид с т. кип. 91—105 °C/3 мм (основная часть перегоняется при 100—101 °C/3 мм) [1].

б) Получение хлорангидрида 4,4,4-трихлор-2,2-диметил-3-кетомасляной кислоты [2].



1. Blomquist A. T. et al., J. Am. Chem. Soc., **69**, 2356 (1947).
2. Brady W. T., Smith L., J. Org. Chem., **33**, 4550 (1968).

АНГИДРИДЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

А. СОЛЬВОЛИЗ

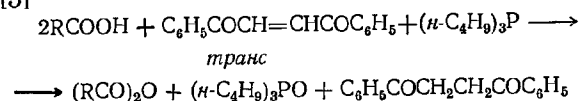
1. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Нагревание карбоновых кислот для удаления воды дает хорошие результаты только с двухосновными кислотами, образующими циклические ангидриды. Если в качестве исходных веществ используют некоторые эфиры двухосновных кислот, то применяют минеральную кислоту, например серную (см. также пример а). Циклические ангидриды могут быть также заподимеризованы с образованием циклических полимеров [2].

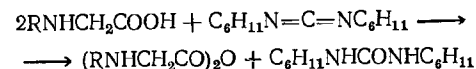
Нагревание одноосновных карбоновых кислот приводит к образованию некоторых ангидридов. Однако реакцию можно довести до конца только в случае кислот, не содержащих атомов водорода в α -положении, например бензойной. Фактически процесс протекает очень медленно. Ниже приведены кислоты, выходы ангидридов и время выдерживания при температурах их кипения [3]: коричная кислота, 5%, 4 мин; гидрокоричная кислота, 30%, 60 мин; миристиновая кислота, 30%, 12 мин; бензойная кислота, 50%, 48 ч; адипиновая кислота, 6%, 4 мин.

Различные производные имидазола, например N,N'-карбонилдиимидазол, N-трифтор- или N-трихлорацетилимидазол, можно использовать для получения ангидридов малеиновой, пальмитиновой, фталевой или бензойной кислот [4].

Алифатические одноосновные кислоты можно превратить в соответствующие ангидриды с выходами 77—81% нагреванием со смесью третичного фосфина и *транс*-дibenzoилэтилена (см. также пример в.3) [5]

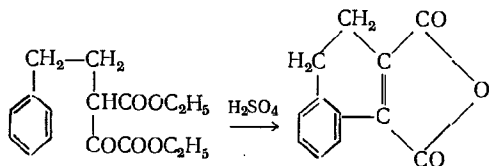


Наилучшим, но и самым дорогостоящим методом получения ангидридов из алифатических аминокислот является метод с использованием дициклогексилкарбодиимида (пример б)



Для синтеза ангидридов сульфокислот был разработан экономичный процесс с использованием фосфорного ангидрида, нанесенного на кизельгур или асбест [6]. Гранулированный фосфорный ангидрид (Granupic) можно применять без диспергирования на носителе (см. также разд. А.2, пример в.6 как другой возможный способ получения ангидридов сульфокислот), но этот метод, по-видимому, нельзя использовать для карбоновых кислот. Разделение ангидрида кислоты и фосфорного ангидрида можно осуществлять с помощью горячего бензола.

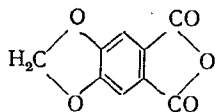
а) Получение ангидрида 3,4-дигидронафталин-1,2-дикарбоновой кислоты (73—81% из этилового эфира γ -фенилмасляной кислоты через этиловый эфир α -этоксалил- γ -фенилмасляной кислоты, который циклизуется при действии концентрированной серной кислоты) [7].



б) Получение ангидрида карбобензилоксид-*D,L*-фенилаланина (90% из 1,1 ммольа аминокислоты и 0,6 ммольа дициклогексилкарбодиимида в эфире; выпавший в осадок ангидрид экстрагируют из дициклогексилмочевины сухим этилацетатом) [8].

в) Другие примеры. 1) 3-Оксифталевый ангидрид (77—91% из 3-аминофталевого ангидрида через 3-оксифталевую кислоту, которую сублимируют при 160—180 °C/0,2 мм) [9].

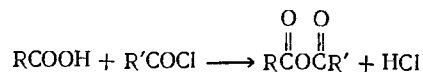
2) Ангидрид гидрастиновой кислоты (83% из гидрастиновой



кислоты при 190 °C) [10].

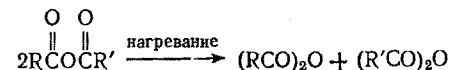
3) Пропионовый ангидрид (78% из пропионовой кислоты кипячением в течение 2 ч со смесью три-*n*-бутилфосфина и *транс*-дibenзоилэтилена в бензоле) [5].

2. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ИЛИ АНГИДРИДОВ И АЦИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ И ПОДОБНЫЕ РЕАКЦИИ

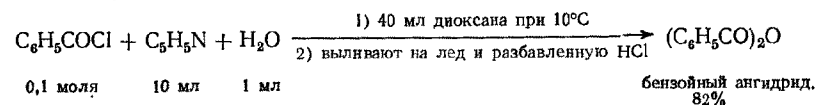


Это обычный метод получения ангидридов кислот, причем ацилирующими агентами могут быть хлорангидрид, ангидрид или дру-

гой подобный реагент. Поскольку большинство ангидридов — реакционноспособные вещества, получение их должно осуществляться с минимальным числом стадий выделения. Операции по их выделению предпочтительно должны ограничиваться только фильтрованием и перегонкой в вакууме. Наилучшие методы приведены в разд. А.3. Смешанные ангидриды имеют тенденцию диспропорционировать в присутствии кислотных или щелочных катализаторов или при нагревании [11, 12].

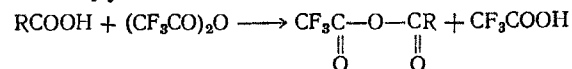


В том случае, когда ангидрид устойчив к действию воды, его можно получать просто добавлением эквивалентного количества воды к хлорангидриду, закомплексованному с пиридином [13]; см. также [14].

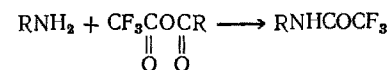


Он может быть также получен при добавлении кислоты вместо воды (пример б.3).

Стабильными смешанными ангидридами являются ацетилформиат [15], ацилкарбонаты [16] и ацилтрифторацетаты. Последние, получаемые простым смешением трифторуксусного ангидрида и соответствующего количества карбоновой кислоты, представляют собой эффективные ацилирующие агенты.



Ацилирование кислорода (или углерода) этим реагентом осуществляется за счет ацильной группы более слабой кислоты смешанного ангидрида, однако ацилирование азота может протекать за счет ацильной группы более сильной кислоты

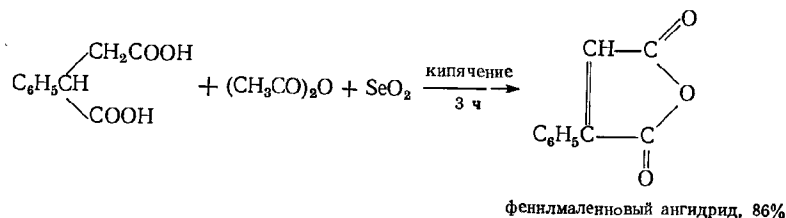


С двухосновными кислотами, например малоновой, трифторуксусный ангидрид образует ангидриды (гл. 17 «Кетены», разд. А.2). Судя по литературным данным, образуются либо смешанный ангидрид, либо чаще симметричный ангидрид. Использовались следующие ацилирующие агенты: хлорангидриды [17—20], ангидриды карбоновых кислот [21—27], смесь хлористого ацетила и уксусной кислоты [28], этилхлоркарбонат [16, 29], фосген [30], хлористый тионил [31, 32], бензолсульфохлорид [33] и хлорокись фосфора [34]. Из веществ, иногда применяемых в сочетании с ацилирующими или подобными

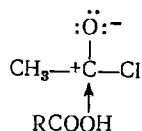
агентами, наиболее обычным является пиридин [18, 21, 32, 33, 35, 36]. Вместо пиридина можно взять также триэтиламин [30], нейтральные соли [17] и серную кислоту [22, 37].

Этот метод применим не только для соединений, легко превращающихся в кислоты в условиях эксперимента, например цианидов и сложных эфиров [37], но также и для двухосновных кислот, многие из которых легко образуют ангидриды [19, 22—24, 26—28, 34, 37—39]. Обычно получают высокие выходы, особенно в присутствии пиридина.

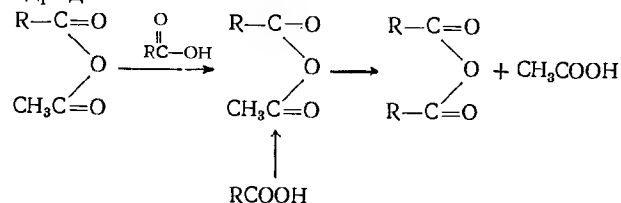
При синтезе арилмалеинового ангидрида [40] наблюдается необычная комбинация реакций дегидратации и окисления



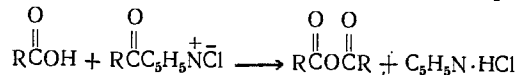
Если ацетилирующий агент типа хлористого ацетила применяется без каких-либо добавок, схема реакции, по-видимому, подобна схеме взаимодействия спирта с галогенангидридом (гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. А.2). Комплекс, образующийся при нуклеофильной атаке карбоновой кислоты на хлорангидрид, легко теряет хло-



ристый водород с образованием ангидрида CH_3COOCOR . Если RCOOH кипит выше, чем CH_3COOH , то обмен приводит скорее к образованию ангидрида более высококипящей кислоты, чем смешанного ангидрида



При использовании пиридина происходит обмен с образующейся четвертичной солью пиридиния [41]; см., однако, работу [42]



С более сильными основаниями следует учитывать возможность образования кетена в качестве промежуточного соединения.

а) Получение бензойного ангидрида (72—74% из бензойной кислоты и уксусного ангидрида) [43]; см. также [33].

б) Другие примеры. 1) **Янтарный ангидрид** (93—95% из янтарной кислоты и хлористого ацетила) [20].

2) **Рицинолевым ангидридом** (95% из рицинолевой кислоты, этилового эфира хлормуравьиной кислоты и триэтиламина) [29].

3) **Ангидрид энантовой кислоты** (97% из энантовой кислоты, ее хлорангидрида и пиридина) [18]; см. также [44].

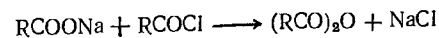
4) **Ангидрид п-хлорбензойной кислоты** (90% из хлорангидрида п-хлорбензойной кислоты, пиридина и водного раствора соляной кислоты) [44].

5) **Бензоилтрифторацетат** (т. кип. 56—57 °С/3,5 мм, около 60% из 4,65 г бензойного ангидрида и 4,33 г ангидрида трифторуксусной кислоты, выдержанных при 40 °С в течение 90 мин с последующей перегонкой) [12].

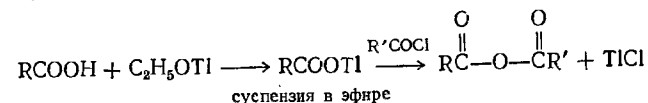
6) **Ангидрид бензолсульфокислоты** (46% нагреванием бензолсульфохлорида и щавелевой кислоты при 200 °С [45]; о дегидратации сульфоновой кислоты см. также разд. А.1).

7) **Ангидрид никотиновой кислоты** (87—93% из никотиновой кислоты, триэтиламина и фосгена в сухом бензоле при 7 °С, после чего температуру повышают до температуры кипения) [46].

3. ИЗ СОЛЕЙ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И АЦИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ

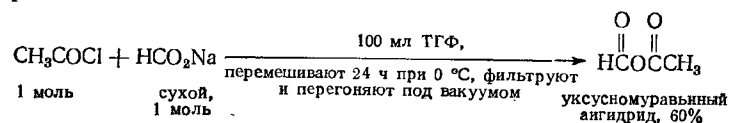


Этот синтез, по-видимому, является, наилучшим общим методом получения ангидридов. В качестве исходных веществ можно использовать соли щелочных металлов, серебра или третичных аминов [30] и хлорангидриды, включая фосген или оксалилхлорид, хлорокись фосфора [47], галогениды серы (пример в.3) или даже сероуглерод (пример б). Когда желательно получить высокие выходы или когда другие методы оказываются непригодными, рекомендуется следующая методика [48]:



При оценке этого метода следует учитывать, что высокие выходы (95—100%) сочетаются с высокой стоимостью и токсичностью солей таллия. Однако, обнаружив, что кислоты катализируют диспропорционирование и в данном случае декарбоксилирование, Шийф

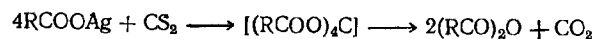
и Стивенс описали условия, необходимые для получения смешанных ангидридов [49]



Механизм реакции отвечает схеме для случая, когда свободная кислота применяется с галогенангидридами (разд. А.2) [30].

а) Получение ангидрида никотиновой кислоты. 32,24 г сухой и тонкоизмельченной калиевой соли никотиновой кислоты в виде суспензии в безводном бензоле обрабатывают 12,69 г оксалилхлорида в 45 мл безводного бензола при перемешивании на ледяной бане в течение 20 мин. Смесь оставляют стоять еще 15 мин, убрав охлаждение; затем перемешивают в течение 1 ч и кипятят 1 ч с обратным холодильником. После фильтрования в горячем состоянии и промывания горячим бензолом объединенные фильтрат и промывную жидкость концентрируют до объема примерно 100 мл и охлаждают, получая 17,23 г ангидрида с т. пл. 123—126 °С. Общий выход достигает 85% (вместе с 2,09 г продукта, который был получен из маточного раствора концентрированием с последующим добавлением гексана) [50]; см. также [30, 51].

б) Получение бензойного ангидрида. 2,90 г бензоата серебра в 8 мл безводного сероуглерода нагревают в запаянной трубке при 100 °С в течение 8 ч

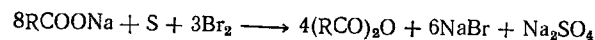


После охлаждения трубку вскрывают и двуокись углерода удаляют подогреванием. Экстрагирование сухим эфиром и выпаривание дает 1,40 г (98%) бензойного ангидрида с т. пл. 42—43 °С без дополнительной очистки [52].

в) Другие примеры. 1) *Фенилуксусный ангидрид* (87% из хлорангидрида фенилуксусной кислоты и фенилацетата натрия) [53].

2) *Бензоилтрифторацетат* (80% из хлористого бензоила и трифторацетата серебра выпариванием эфирного раствора при 1,0 мм) [54].

3) *Пропионовый ангидрид* (85% с чистотой 90% по экзотермической реакции соли, серы и брома, поддерживая температуру 50 °С) в соответствии с уравнением [55]



4. ИЗ ХЛОРАНГИДРИДОВ И УКСУСНОГО АНГИДРИДА



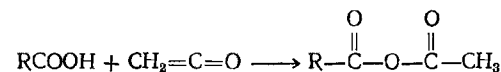
Этот синтез впервые был использован для получения бензойного ангидрида [56]. Позднее были подробно изучены возможности его

применения, включая сравнение с другими методами синтеза, для приготовления ангидридов жирных кислот [57]. Для этих ангидридов высших алифатических кислот (в том числе некоторых ненасыщенных) были получены выходы 90—95% при использовании 100—300%-ного избытка уксусного ангидрида. Этот метод, по крайней мере для синтезированных таким путем ангидридов, дает выходы, превосходящие полученные при использовании пиридина по методу, описанному в разд. А.2, который является одним из лучших методов для получения ангидридов.

а) Получение ангидрида пальмитиновой кислоты. 9,02 г хлорангидрида пальмитиновой кислоты и 6,69 г (избыток 300%) уксусного ангидрида нагревают в колбе, соединенной с колонкой Вигре. Когда температура кипения жидкости поднимается до 60 °С (температура в колбе 130—150 °С), постепенно за 15 мин понижают давление до 100 мм и в конце до 10 мм, поддерживая в колбе температуру 160 °С. В этих условиях удаляется избыток уксусного ангидрида и после охлаждения содержимое колбы затвердевает. Перекристаллизация из скеллизольва F с использованием древесного угля дает 7,45 г (91,6%) ангидрида пальмитиновой кислоты, т. пл. 63,8—64 °С [57].

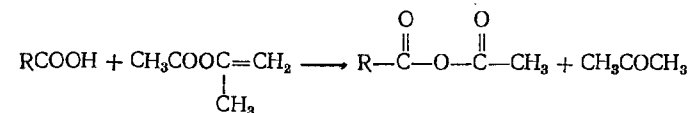
б) Получение фенилуксусного ангидрида (88,4% из хлорангидрида фенилуксусной кислоты и уксусного ангидрида) [58].

5. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И КЕТЕНОВ



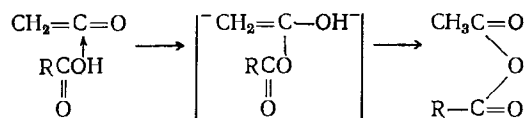
Этот синтез — удобный метод получения простых и смешанных ангидридов, хотя в нем используется не всегда доступный кетен. Реакция протекает при низкой температуре, и продукт можно выделить перегонкой. С обычным кетеном и гомологами уксусной кислоты или ароматическими кислотами получают смешанные ангидриды [59], но их можно превратить в простые ангидриды перегонкой при обычном давлении или взаимодействием с высококипящими кислотами, как рассматривается в разд. А.2. Выходы хорошие.

Более удобным, но менее реакционноспособным, чем кетен, ацилирующим агентом является изопропенилацетат [60]



Реакция протекает как обычное нуклеофильное присоединение к кетену, причем возникающий нестабильный енол таутомеризуется

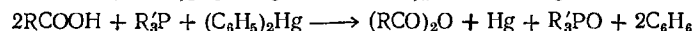
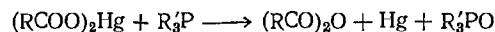
в ангидрид



а) Получение ангидрида *n*-капроновой кислоты (80—87% из кетена и *n*-капроновой кислоты) [61].

б) Получение бензойноуксусного ангидрида (количественный выход из кетена и бензойной кислоты) [59].

6. ИЗ РТУТНЫХ СОЛЕЙ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ФОСФИНА



Эти синтезы протекают в сравнительно мягких условиях. По первому методу вместо фосфина можно использовать фосфит и вместо соли двухвалентной ртути — соль одновалентной ртути. Этими методами получено ограниченное число ангидридов, выходы которых колебались в пределах 60—80% [62, 63]. Детали механизма реакции можно найти в цитируемых работах.

а) Получение уксусного ангидрида. 5,3 г дифенилртути, 3,0 г три-*n*-бутилфосфина и 1,8 г ледяной уксусной кислоты в 10 мл безводного бензола кипятят в течение 2 ч с обратным холодильником. После отфильтрования ртути фильтрат концентрируют и перегоняют, получая 1,38 г (80%) уксусного ангидрида с т. кип. 134—136 °C [63].

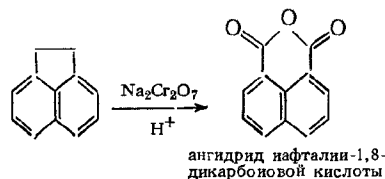
б) Получение пропионового ангидрида [59% из триэтилфосфита и пропионата ртути(I)] [62].

1. Ebersson L., Acta Chim. Scand., 13, 40 (1959).
2. Hill J. W., Carothers W. H., J. Am. Chem. Soc., 55, 5023 (1933).
3. Davidson D., Newman P., J. Am. Chem. Soc., 74, 1515 (1952).
4. Staab H. A. et al., Chem. Ber., 95, 2073 (1962).
5. Kuwajima I., Mukaiyama T., J. Org. Chem., 29, 1385 (1964).
6. Филд Л., Мак-Фарленд Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 5.
7. Хершберг Е., Физер Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1948, сб. 2, стр. 53.
8. Rammner D. H., Khorana H. G., J. Am. Chem. Soc., 85, 1997 (1963).
9. Elie E. L. et al., J. Am. Chem. Soc., 77, 5092 (1955).
10. Reeve W., Myers H., J. Am. Chem. Soc., 73, 1371 (1951).
11. Tedder J. M., Chem. Rev., 55, 787 (1955).
12. Bourne E. J. et al., J. Chem. Soc., 1954, 2006.
13. Adkins H., Thompson Q. E., J. Am. Chem. Soc., 71, 2242 (1949).
14. Gerrard W., Thrush A. M., J. Chem. Soc., 1952, 741; 1953, 2117.
15. Hurd C. D. et al., J. Am. Chem. Soc., 68, 789 (1946).
16. Прайс Дж., Тарбелл Д., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 28.

17. Катыхкина В. В., Крафт М. Я., ЖОХ, 29, 63 (1959).
18. Gerrard W., Thrush A. M., J. Chem. Soc., 1953, 2117.
19. McRae J. A. et al., Canad. J. Res., 28B, 73 (1950).
20. Физер Л., Мартин Е., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 2, стр. 56.
21. Walker G. N., J. Am. Chem. Soc., 79, 3508 (1957).
22. Шрайнер Р., Фурроу Ч., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 7.
23. Birch S. F. et al., J. Org. Chem., 20, 1178 (1955).
24. Груммитт О. и др., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 413.
25. Adams R., Anderson J. L., J. Am. Chem. Soc., 73, 136 (1951).
26. Кэйзон Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 7.
27. Хорнинг Э., Финелли А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 58.
28. Ziekh A., Litwischitz Y., J. Chem. Soc., 1957, 4397.
29. Nelson J. S. et al., J. Org. Chem., 28, 1905 (1963).
30. Rinderknecht H., Ma V., Helv. Chim. Acta, 47, 162 (1964).
31. Linstead R. P., Whalley M., J. Chem. Soc., 1954, 3722.
32. Carpenter F. H., J. Am. Chem. Soc., 70, 2964 (1948).
33. Brewster J. H., Ciotti C. J., Jr., J. Am. Chem. Soc., 77, 6214 (1955).
34. Hauptschein M. et al., J. Am. Chem. Soc., 74, 4005 (1952).
35. Kuhn R., Löw I., Chem. Ber., 77, 211 (1944).
36. Miescher K. et al., Helv. Chim. Acta, 28, 991 (1945).
37. Saha N. N. et al., J. Am. Chem. Soc., 81, 3670 (1959).
38. Donin M. N. et al., J. Am. Chem. Soc., 73, 4286 (1951).
39. du Vigneaud V., Miller G. L., Biochem. Prepn., 2, 79 (1952).
40. Hill R. K., J. Org. Chem., 26, 4745 (1961).
41. Лурье С. И., ЖОХ, 18, 1517 (1948).
42. Gerrard W., Thrush A. M., J. Chem. Soc., 1952, 741.
43. Клаарк Х., Парс Е., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 96.
44. Аллен Ч. и др., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 61.
45. Shepherd R. G., J. Org. Chem., 12, 275 (1947).
46. Rinderknecht H., Gutenstein M., Org. Syn., 47, 89 (1967).
47. Rodd E. H., Chemistry of Carbon Compounds, Vol. Ic, 2nd ed., Elsevier Publishing Co., New York, 1965, p. 157.
48. Taylor E. C. et al., J. Am. Chem. Soc., 90, 2422 (1968).
49. Schiff R., Stevens W., Rec. Trav. Chim., 85, 627 (1966).
50. Schrecker A. W., Maury P. B., J. Am. Chem. Soc., 76, 5803 (1954).
51. Badgett C. O., J. Am. Chem. Soc., 69, 2231 (1947).
52. Bryce-Smith D., Proc. Chem. Soc., 1957, 20.
53. King J. A., McMillan F. H., J. Am. Chem. Soc., 73, 4911 (1951).
54. Ferris A. F., Emmons W. D., J. Am. Chem. Soc., 75, 232 (1953).
55. Orshansky J., Bograchov E., Chem. Ind. (London), 1944, 382.
56. Zetsche F. et al., Helv. Chim. Acta, 9, 181 (1926).
57. Sonntag N. O. V. et al., J. Am. Oil. Chemists' Soc., 31, 151 (1954).
58. Hurd C. D., Prapas A. G., J. Org. Chem., 24, 388 (1959).
59. Hurd C. D., Dull M. F., J. Am. Chem. Soc., 54, 3427 (1932).
60. Hagemeyer H. V., Jr., Hull D. C., Ind. Eng. Chem., 41, 2920 (1949).
61. Уильямс Дж., Крицкий Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 266.
62. Mukaiyama T. et al., J. Org. Chem., 28, 917 (1963).
63. Mukaiyama T. et al., J. Org. Chem., 28, 2024 (1963).

Б. ОКИСЛЕНИЕ

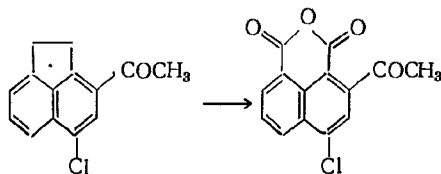
1. ИЗ АЦЕНАФТЕНОВ



Это окисление проводят с помощью бихромата или хромового ангидрида [1] в растворе кислот, например уксусной или соляной [2]. Выходы часто близки к количественным [3]. При окислении 2-ацил-4-галоген- и 2-ацил-5-галогенаценафтен бихроматом натрия в ледяной уксусной кислоте продолжительность реакции была различной, но ни в одном случае не превышала 1,5 ч.

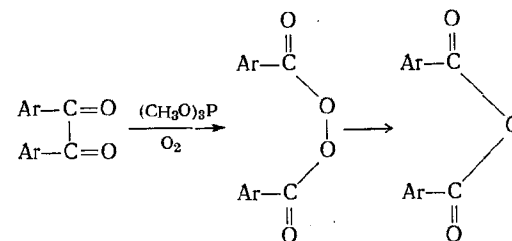
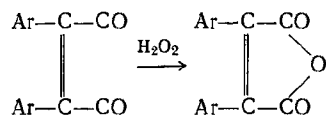
Реакцию, конечно, можно распространить и на другие углеводороды при условии, что образующийся ангидрид стабилен в условиях окисления. В случае аценафтен окисление, по-видимому, протекает через стадию diketона; это обсуждается в разд. Б.2.

а) Получение ангидрида 2-ацетил-4-хлорнафталин-1,8-дикарбоновой кислоты. 10 г 3-ацетил-5-хлораценафтена в 120 мл ледяной



уксусной кислоты обрабатывают 50 г бихромата натрия. К концу реакции раствор кипятят 10 мин с обратным холодильником и затем выливают в 400 мл горячей воды. Выделившийся ангидрид отфильтровывают и промывают водой. Выход практически количественный. Перекристаллизация из бензола или этилацетата дает продукт с т. пл. 283,5—284 °C (с разложением и сублимацией) [3].

б) Получение ангидрида 2,5-дibenзоилнафталин-1,8-дикарбоновой кислоты (58% из 3,6-дibenзоилнафталена, ледяной уксусной кислоты и хромового ангидрида) [1].

2. ИЗ α -ДИКЕТОНОВ И *o*-КИНОНОВ

α -Дикетоны и *o*-хиноны можно превратить в ангидриды двумя путями: окислением по Байеру — Виллигеру с такими окислителями, как перекись водорода [4], надфталевая [5] или надбензойная [6] кислота, либо окислением кислородом воздуха аддукта, образующегося при взаимодействии diketона с триалкилфосфитом [7]. При окислении α -дикетонов перекисью водорода эффективным катализатором является хлорная кислота [8]. При проведении реакции по второму методу вместо триалкилфосфита можно использовать трифенилфосфин и вместо кислорода — озон [9]. Предложен механизм реакции окисления кислородом или озоном [10]. Выходы продуктов по первому методу неплохие, тогда как по второму — низкие.

Особенность этого синтеза состоит в том, что ацильные перекиси вообще можно восстанавливать до ангидридов фосфитами (или фосфинами) [11], но поскольку ацильные перекиси получают из ангидридов, то этот процесс не имеет широкого применения.

а) Получение дифенилмалеинового ангидрида. К 250 мг дифенилциклобутендиона в 20 мл четыреххлористого углерода с интервалом в 2 ч при встряхивании добавляют три порции по 10 мл 30—35%-ной перекиси водорода. После встряхивания в течение 28 ч слой четыреххлористого углерода отделяют, промывают сначала 30 мл 10%-ного раствора сульфата железа(II) и затем дважды водой порциями по 250 мл. После высушивания из этого раствора выделено 210 мг (79%) ангидрида с т. пл. 154—155 °C (155—156 °C после перекристаллизации из 95%-ного этилового спирта) [4].

б) Получение бензойного ангидрида (около 30% из аддукта бензила и триметилфосфита и кислорода) [7].

3. ИЗ АЛЬДЕГИДОВ

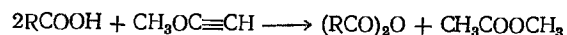
Окисление альдегидов кислородом воздуха в ангидриды имеет свои сложности, так как одновременно с ангидридом образуется и вода. Такая реакция, по-видимому, скорее пригодна для промышленного, а не для лабораторного синтеза.

а) Получение масляного ангидрида (20% из масляного альдегида в присутствии следов металлического кобальта, через которые в течение 150 мин пропускают кислород при 40 °C) [12].

1. Richter H. J., Stocker F. B., J. Org. Chem., 24, 214 (1959).
2. Дашевский М. М., ЖОХ, 30, 1271 (1960).
3. Nightingale D. V., Wagner W. S., J. Org. Chem., 25, 32 (1960).
4. Blomquist A. T., LaLancette E. A., J. Am. Chem. Soc., 83, 1387 (1961).
5. Karrer P. et al., Helv. Chim. Acta, 31, 1210 (1948); 32, 950, 1932 (1949).
6. Karrer P., Schneider L., Helv. Chim. Acta, 30, 859 (1947).
7. Ramirez F. A. et al., J. Am. Chem. Soc., 82, 2651 (1960).
8. Leffler J. E., J. Org. Chem., 16, 1785 (1951).
9. Ramirez F. A. et al., J. Am. Chem. Soc., 83, 492 (1961).
10. Ramirez F. A. et al., J. Am. Chem. Soc., 82, 5763 (1960).
11. Denney D. B., Greenbaum M. A., J. Am. Chem. Soc., 79, 979 (1957).
12. Vrbáski T., Brihta I., Arkiv. Chem., 24, 111 (1952) [C. A., 49, 163 (1955)].

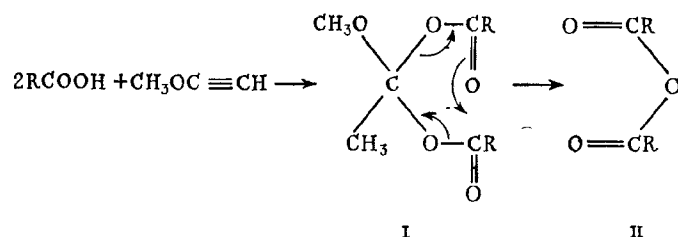
В. ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

1. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И МЕТОКСИАЦЕТИЛЕНА



Этот синтез позволяет превращать многие карбоновые кислоты и их ангидриды при комнатной и более низкой температуре. Для превращения при комнатной температуре кротоновой и триметилуксусной кислот в качестве катализаторов требуются соответственно окись ртути(II) и фосфорная кислота. Коричная и пальмитиновая кислоты не вступают в реакцию [1]. Выходы ангидридов по этой реакции колеблются от умеренных до хороших.

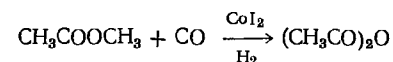
Предполагают, что ацетилен и карбоновая кислота образуют аддукт I



распад которого через циклическое переходное состояние дает ангидрид II [1, 2].

а) Получение фенилуксусного ангидрида. 0,5 мл метоксиацетилена добавляют к 1,4 г фенилуксусной кислоты в 2 мл хлористого метилена. Смесь оставляют на 18 час при 20 °С, после чего растворитель удаляют отгонкой и получают 1,24 г (96%) ангидрида с т. пл. 72—72,5 °С после перекристаллизации из углеводородной фракции с т. кип. 60—80 °С [1].

2. ПОЛУЧЕНИЕ АНГИДРИДОВ КИСЛОТ ПО РЕАКЦИИ ОКСО-СИНТЕЗА



Оксо-синтез был рассмотрен в гл. 4 «Спирты», разд. В.5, и в гл. 10 «Альдегиды», разд. В.8. Метилацетат, окись углерода и водород нагревают в N-метилпирролидине в присутствии иодистого кобальта до 190 °С при давлении 700 ат в течение 17 ч, при этом получают уксусный ангидрид с выходом 60% [3].

1. Eglinton G. et al., J. Chem. Soc., 1954, 1860.
2. Wasserman H. II., Wharton P. S., J. Am. Chem. Soc., 82, 1411 (1960).
3. Reppe W., Friederich H., пат. США 2789137, 16/IV 1957 [C. A., 51, 15553 (1957)].

Г. ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ

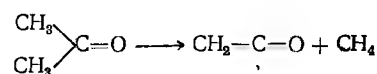
Поскольку малеиновый ангидрид используется как диенофил в реакции Дильса — Альдера, этим способом можно получить многие замещенные ангидриды (гл. 2 «Алкены», разд. В.2).

КЕТЕНЫ И ДИМЕРЫ КЕТЕНОВ

В литературе подробно обсуждены методы получения кетенов и димеров кетенов [1]; синтез самого кетена недавно рассмотрен в работе [2]. Методы синтеза кетенов несколько напоминают методы, используемые при получении олефинов, которые часто включают пиролиз и реакции элиминирования. Сами соединения очень похожи на родственные им по структуре кетенимины $R_2C=C=NR$ [3] или карбодиимиды $RN=C-NR$ [4]. Этот тип соединений, обладающих исключительной реакционной способностью, может образовывать димер сразу по выделению либо реагировать с любым присутствующим растворителем, если он содержит подвижные атомы водорода. Действительно, для кетена является обычным, если его непосредственно вводят в реакционную среду и выделяют в виде производного.

А. ПИРОЛИЗ ИЛИ РАЗЛОЖЕНИЕ

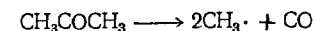
1. ИЗ КИСЛОТ, АНГИДРИДОВ, КЕТОНОВ И СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ



По-видимому, любое органическое соединение, содержащее ацетильную группу, будет при пиролизе давать некоторое количество кетена. Хотя этот синтез применим и для высших членов ряда, но его использование ограничено в основном первым членом ряда, который лучше всего может быть получен по этому методу как в промышленности, так и в лаборатории. Из различных лабораторных способов [5] наилучший выход (90—95%) был получен при пропускании ацетона над проволокой из хромеля А при 700—750 °С. При проведении пиролиза в камере предпочтительными являются более низкие температуры (около 500 °С) для предотвращения дальнейшего разложения на окись углерода и газообразные олефины. Кетен, получаемый из ацетона, смешан с метаном, что может осложнять его абсорбцию. С другой стороны, при пиролизе уксусного ангидрида [6] или дикетена (разд. А.4) подобные газообразные продукты не образуются.

Потенциальный интерес представляет фотолитическое разложение с образованием кетена. Однако при этом возможно протекание многочисленных побочных реакций, что в настоящее время лишает его практической ценности. Например, фотолиз тетраметилциклобутандиона-1,3 дает около 20% диметилкетена (по данным спектрального анализа) [7].

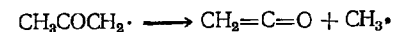
Пиролиз ацетона, например, представляет собой свободнорадикальную цепную реакцию, в которой на стадии иницирования образуется метильный радикал



На стадии роста цепи получается ацетонильный радикал



который разлагается с образованием кетена и метильного радикала, способного продолжать реакцию

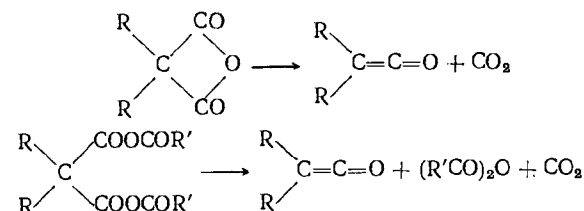


Кетен сравним с фосгеном как по токсичности, так и по действию на организм (отек легкого).

а) **Получение кетена** (до 95% из ацетона, пропускаемого над проволокой из хромеля А при 700—750 °С) [8].

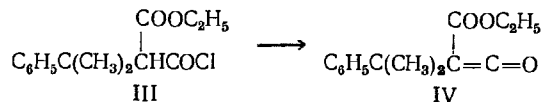
б) **Получение метилкетена** (90% довольно чистого продукта, содержащего высокий процент димера, из паров пропионового ангидрида, пропускаемых через кварцевую трубку, покрытую углем, при температуре около 550 °С и давлении 5 мм) [9].

2. ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ



Кетены образуются при разложении малоновых ангидридов или смешанных ангидридов малоновой кислоты при условии, что в производном этой кислоты имеются два алкильных или арильных заместителя. Ангидриды можно получить из дизамещенной малоновой кислоты обработкой уксусным ангидридом в присутствии небольшого количества серной кислоты с последующей нейтрализацией кислоты и упариванием досуха. Оставшийся ангидрид разлагают при пониженном давлении, получая кетен. Первые диалкилкетены гомологического ряда были синтезированы по этому методу с выходами 50—80% [11].

В литературе имеется сообщение об одном примере пиролиза хлорангидрида в кетен [25]. Хлорангидрид α -карбэтокси- β -фенилизо-валериановой кислоты (III) при перегонке дает с высоким выходом (α, α -диметилбензил)карбэтоксикетен (IV).



Этот метод оказался непригодным для синтеза *трет*-бутилкарбэтоксикетена [26]. Интересно отметить, что эти два кетена, в противоположность этилкарбэтоксикетену [26] и фенилкарбэтоксикетену [27], не димеризуются. По-видимому, это обусловлено большим объемом групп, содержащих третичный атом углерода.

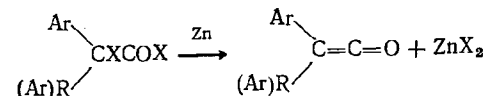
а) Получение (α, α -диметилбензил)карбэтоксикетена. Смесь 18 г (0,15 моля) хлористого тионила с 25 г (0,1 моля) α -карбэтокси- β -фенилизо-валериановой кислоты оставляют на ночь, после чего греют на паровой бане в течение 1 ч. Избыток хлористого тионила удаляют в вакууме и оставшуюся желтую жидкость дважды перегоняют в вакууме и получают 21,3 г (92%) кетена с т. кип. 151—154 °C/15 мм [25].

- Хенфорд В. Е., Зауер Дж. С., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 110.
- Лэйси Р. Н., в сб. «Успехи органической химии», т. 2, изд-во «Мир», 1965, стр. 204; Quadbeck G., in Foerst «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», Vol. 2, Academic Press, New York, 1963, p. 133.
- Stevens C. L., Singhal G. H., J. Org. Chem., 29, 34 (1964).
- Schaeffer J. R., Org. Chem. Bull., 33, No 2 (1961).
- Williams J. W., Hurd C. D., J. Org. Chem., 5, 122 (1940).
- Fisher G. J. et al., J. Org. Chem., 18, 1055 (1953).
- Haller I., Srinivasan R., Canad. J. Chem., 43, 3165 (1965).
- Williams J. W., Hurd C. D., J. Org. Chem., 5, 122 (1940); Вильямс Дж., Херд К., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 128.
- Jenkins A. D., J. Chem. Soc., 1952, 2563.
- Staudinger H. et al., Chem. Ber., 46, 3539 (1913); Helv. Chim. Acta, 6, 291 (1923).
- Dickworth A. C., J. Org. Chem., 27, 3146 (1962).
- Штаудингер Г., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 132.
- Смит Л., Хен Х., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 234.
- Неницеску К., Соломоника Е., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 506.
- Horner L. et al., Ann. Chem., 573, 17 (1951).
- Pfleger R., Jäger A., Chem. Ber., 90, 2460 (1957).
- Bestman H. J., Fritzsche H., Chem. Ber., 94, 2477 (1961); Kirmse W., Horner L., ibid., 89, 2759 (1956).
- Schroeter G., Chem. Ber., 49, 2697 (1916).
- Staudinger H., Hirzel H., Chem. Ber., 49, 2522 (1916).
- Перекалин Н. Н., Соколова Т. А., Усп. хим., 25, 1351 (1956).
- Boese A. B., Jr., Ind. Eng. Chem., 32, 16 (1940).
- Хенфорд В. Е., Зауер Дж. С., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 132.

- Хенфорд В. Е., Зауер Дж. С., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 142.
- Andreades S., Carlson H. D., Org. Syn., 45, 50 (1965).
- Newman M. S., Zuech E. A., J. Org. Chem., 27, 1436 (1962).
- Staudinger H., Bereza St., Chem. Ber., 42, 4908 (1909).
- Staudinger H., Hirzel H., Chem. Ber., 50, 1024 (1917).

Б. ЭЛИМИНИРОВАНИЕ

1. ИЗ ГАЛОГЕНАНГИДРИДОВ α -ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ КИСЛОТ

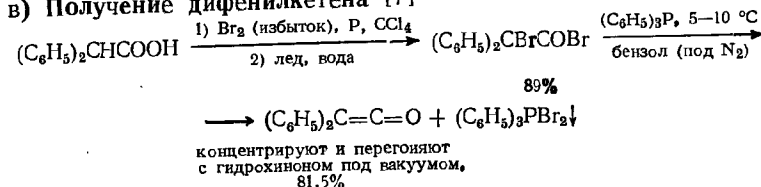


Это более старый метод синтеза, который применяли главным образом для получения ароматических кетокетенов, например метилфенилкетена (70%) [1], дифенилкетена (выход не указан) [2] и ди-*n*-фенилфениленкетена (свыше 60%) [3]. Методика простая и заключается в том, что галогенангидрид α -галогензамещенных кислот в органическом растворителе в атмосфере двуокиси углерода или азота при действии цинка с образованием кетена, который можно использовать непосредственно в растворе или выделить перегонкой. Эта реакция не подходит для синтеза самого кетена или монозамещенных кетенов [4]. Редкое использование этого синтеза в последние годы связано как с этим ограничением, так и с недоступностью галогенангидридов α -галогензамещенных кислот. Возможно, применение трифенилфосфина в качестве дегалогенирующего агента сделает этот метод более привлекательным (пример в).

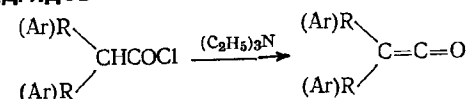
а) Получение диметилкетена (46—54% из бромангидрида α -бром-масляной кислоты и цинка в этилацетате в атмосфере азота) [5].

б) Получение дихлоркетена (60—70% из бромангидрида трихлоруксусной кислоты, перемешиваемого в эфире с цинковой пылью, активированной медью) [6].

в) Получение дифенилкетена [7]



2. ИЗ ХЛОРАНГИДРИДОВ



Чрезвычайная легкость образования кетена в этой реакции дает основание предполагать, что ацилирование хлорангидридами в при-

сутствии третичных аминов может протекать через кетен. Как моно-, так и дизамещенные производные хлористого ацетила дегидрогалогенируются в присутствии оснований с образованием кетена. Хотя могут применяться и такие основания, как пиридин [8], хинолин [9], амид натрия в жидком аммиаке (пример 6.4) и низкомолекулярные алифатические третичные амины [10—13], предпочтительно использование триалкиламинов [12, 13]. Диметиланилин и пиридин мало подходят для дегидрогалогенирования алкилзамещенных ацетилгалогенидов [12]. По одному из описанных методов с использованием триалкиламинов количественные выходы достигались иногда за 1—3 ч [12].

Одно из ограничений данного метода состоит в том, что в случае более реакционноспособных кетенов в качестве продуктов реакции образуются димеры (пример 6.5). Так, галогенангидриды алифатических кислот с одной алкильной группой у α -углеродного атома дают исключительно димеры [12, 13]. Интересно, однако, отметить, что никакой другой из описанных методов синтеза не приводит к образованию альдокетенов $(R)ArCH=C=O$. Димеры кетенов такого типа были, наконец, получены с помощью данного синтеза. Выходы колеблются в широких пределах, хотя в случае галогенангидридов высших алифатических кислот выход димеров может составлять 90% и выше. Ароматические кетены, содержащие две арильных группы, были получены в мономерной форме с выходами от 78% до почти количественного [8, 14, 15]. Более подробное обсуждение димеризации кетенов, приводящей также к образованию бутандионов-1,3, см. в гл. 11 «Кетоны», разд. Е.8.

а) Димер гексадецилкетена. К раствору 15 г хлорангидрида стеариновой кислоты с т. кип. $150^\circ C/1$ мм в 225 мл безводного бензола добавляя несколькими порциями по 0,5 г хлоргидрата триэтиламина. После добавления 6 г триэтиламина при комнатной температуре реакционную смесь оставляют на 16 ч. Соль амина отделяют обратным фильтрованием [16] и после концентрирования фильтрата на паровой бане под вакуумом остаток растворяют в лигроине. При охлаждении получают 12 г (90,3%) димера с т. пл. $62-63^\circ C$ [12].

б) Другие примеры. 1) *Мезитилфенилкетен* (78% мономерного продукта из мезитилфенилуксусной кислоты, хлористого тионила и пиридина [8]).

2) *4-Хлорфеноксикетен* (77,5% из хлорангидрида 4-хлорфеноксиксусной кислоты и небольшого избытка триэтиламина) [17].

3) *Пентаметиленкетен* (32% из хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты и 1,1 экв триэтиламина в эфире, причем хлоргидрат удаляют, избегая взаимодействия с влагой; эфир выпаривают и остаток перегоняют при $40-41^\circ C/3$ мм; если эфирный раствор оставить на 4 дня, то выделяется кристаллический димер кетена) [18].

4) *Ди-трет-бутилкетен* (57% из хлорангидрида ди-трет-бу-

тилуксусной кислоты и амида натрия в жидком аммиаке; этот кетен, по-видимому, один из немногих алифатических кетенов, стабильных в мономерной форме) [19].

1. Staudinger H., Ruzicka L., Ann. Chem., **380**, 278 (1911).
2. Staudinger H., Ann. Chem., **356**, 51 (1907); Chem. Ber., **38**, 1735 (1905).
3. Schilow E., Burmistrov S., Chem. Ber., **68**, 582 (1935).
4. Hurd C. D. et al., J. Org. Chem., **8**, 367 (1943).
5. Смут Ч., Хоптон Д., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 25.
6. Brady W. T. et al., J. Org. Chem., **31**, 626 (1966).
7. Darling S. D., Kidwell R. L., J. Org. Chem., **33**, 3974 (1968).
8. Fuson R. C. et al., J. Am. Chem. Soc., **66**, 1464 (1944).
9. Staudinger H., Scholtz S., Chem. Ber., **53**, 1105 (1920).
10. Sauer J. C., nat. CIIA 2268169 [C. A., **36**, 2737 (1942)].
11. Miller L. L., Johnson J. R., J. Org. Chem., **1**, 135 (1936).
12. Sauer J. C., J. Am. Chem. Soc., **69**, 2444 (1947); Зауер Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 288.
13. Sturzenegger A. et al., J. Org. Chem., **28**, 920 (1963).
14. Staudinger H., Chem. Ber., **44**, 1619 (1911).
15. Тэйлор Э., в кн. Физер Л., Физер М., «Реагенты для органического синтеза», т. I, изд-во «Мир», М., 1970, стр. 393.
16. Бост Р., Констэбл Е., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 479.
17. Hill C. M. et al., J. Am. Chem. Soc., **72**, 2286 (1950).
18. Hill C. M., Hill M. E., J. Am. Chem. Soc., **75**, 2765 (1953).
19. Newman M. S. et al., J. Am. Chem. Soc., **82**, 2498 (1960).

В этой главе рассмотрены в основном соединения, указанные в заглавии, хотя иногда приводятся ссылки на получение мочевины и карбаматов. Однако в нее не включены различные гетероатомные амиды, например гуанидины, тиамиды, гидразиды и гидроксамовые кислоты. Синтез этих соединений легко осуществить на основе описанных в этой главе методов, а специфические подробности можно найти в литературе [1].

А. СОЛЬВОЛИЗ

Опубликован обзор сольволитических методов [2]. Кислоты и их производные обладают самыми различными активностями, что ограничивает число *общих* методов синтеза, хотя два из них можно выделить: из хлорангидридов кислот и аммиака или аминов (разд. А.2) и из кислот и аминов в присутствии карбодиимида (разд. А.1). Третьим, весьма привлекательным методом является реакция замещенного амида натрия (RNHM) со сложным эфиром (разд. А.4).

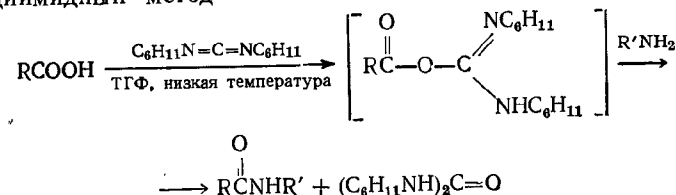
трет-Бутилоксикарбонильная группа $(\text{CH}_3)_3\text{COC}-$ в качестве защитной имеет некоторые преимущества перед традиционно используемой бензилоксикарбонильной группой (разд. А.12).

1. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ



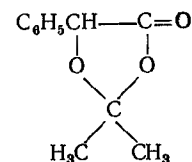
Поскольку эта реакция равновесна, желательно применять избыток амина или кислоты в зависимости от того, который из компонентов дешевле. Реакция не имеет общего характера, поскольку она легко протекает с алифатическими кислотами с неразветвленной цепью, но с трудом с ароматическими и пространственно затрудненными кислотами или с менее основными аминами.

Наиболее изящным синтезом амидов из кислот и аминов является карбодиимидный метод

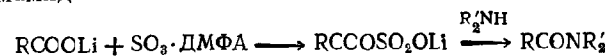


(пример а). Выходы амидов почти количественные. Метод особенно пригоден для получения пептидов [3]; недостатком его является лишь высокая стоимость реагента. Растворимые или диспергируемые в воде кислоты, включая пептиды, могут быть превращены в амиды в водной среде при действии водорастворимых карбодиимидов, например N-этил-N'-3-диметиламинопропилкарбодиимида при pH около 4,7 [4].

Реакцию можно проводить различными путями. С менее летучими веществами можно нагревать смесь компонентов [5]; для удаления воды можно пропускать азот [6]; воду, образующуюся при реакции, можно также удалять в виде азеотропной смеси с толуолом (или другим растворителем) [7]. В некоторых случаях ангидриды [8], продукты конденсации ацетона, например:



или фосфазоанилиды $\text{R}-\text{N}=\text{P}(\text{NHR})_2$ (из треххлористого фосфора) [9] можно получать *in situ* и амидировать без выделения. Одна из лучших систем на основе смешанных ангидридов для получения амидов — смесь литиевой соли кислоты и серного ангидрида в диметилформамиде

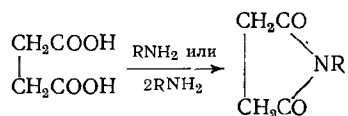


Таким образом были получены диметиламид лизергиновой кислоты [10] и пептиды [11]. Амиды можно также синтезировать, пропуская пары кислоты и амина над нагретой до 280 °C поверхностью силикагеля [12] и отгоняя воду в виде азеотропа с ксилолом после использования каталитических количеств ионообменной смолы амберлит IR 120 (H⁺) [13]. Но даже в водных растворах имеется некоторая тенденция к образованию равновесной смеси амида, амина и кислоты, особенно в случае двухосновных кислот [14].

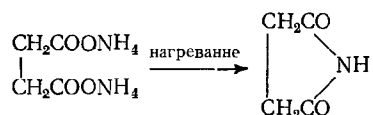
Можно было бы предположить, что образование амидов из солей протекает через ангидриды, но последние не были обнаружены

в реакционной смеси [15]. По-видимому, механизм реакции сложный.

Пятичленные циклические имиды легко образуются из двух-основных карбоновых кислот с 1 экв [16] или 2 экв [17] амина



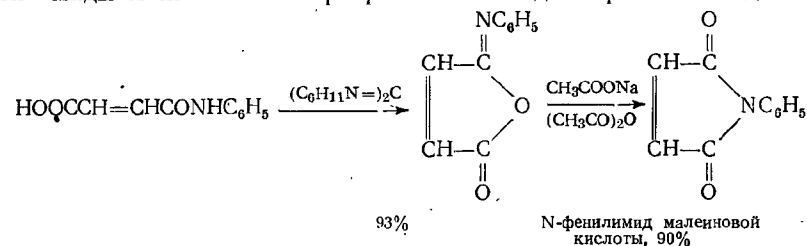
или из диаммониевых солей при нагревании [18]



Однако чаще имиды получают нагреванием моноамида двухосновной карбоновой кислоты (пример в.7).



Эти амиды можно также превратить в имиды через изоимиды [19]

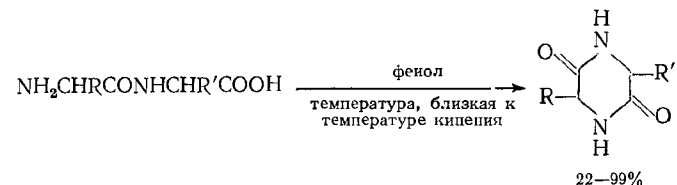


Диамиды превращаются в циклические имиды при нагревании без растворителя [20] или в α -метилнафталине [21]. Амидоэфиры дают циклические имиды при нагревании в вакууме [22].

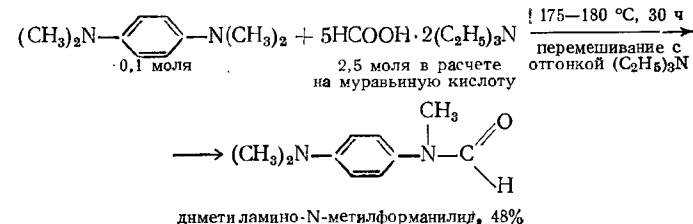
Шестичленные циклические имиды образуются не так легко, как пятичленные [16]; тогда как семичленные имиды, например имид адипиновой кислоты, образуются с трудом (выход около 1% при пиролизе амида этой кислоты) [23]. Имиды одноосновных карбоновых кислот обычно получают из амида и соответствующего ангидрида (разд. А.3).

Интересно отметить, что нагревание определенных смесей α -аминокислот приводит к получению пептидоподобных молекул, называемых протеноидами, с молекулярным весом около 5000 и с нестатистическим распределением, причем глутаминовая и аспарагиновая кислоты, лизин и аланин входят в структуру протеноидов легче, чем другие аминокислоты [24].

Дипептиды превращаются в пиперазиндионы-2,5 при нагревании формиатной соли дипептидного эфира [25] или самого дипептида в феноле при температуре немного ниже температуры кипения последнего [26]



Комплекс муравьиной кислоты с триэтиламином, имеющий высокую температуру кипения, способен частично дезалкилировать ароматические третичные амины с образованием формамидов [27]



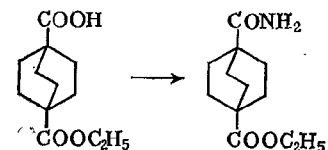
а) Получение N-ацетилфенетиламина (75% из фенетиламина, уксусной кислоты и дициклогексилкарбодиимида в тетрагидрофуране при 0 °C в течение 3 ч; pH доводят до 7,5 трифтор- или трихлоруксусной кислотой; с менее основными ароматическими аминами нет необходимости регулировать pH) [28].

б) Получение N-метилформанилида (93—97% из муравьиной кислоты и метиланилина в толуоле) [7].

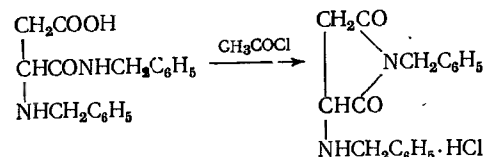
в) Другие примеры. 1) Ацетамид (87—90% из ацетата аммония) [29].

2) N-Метил- α -фенилсукцинимид (83% из смеси фенилэтантарной кислоты и водного раствора метиламина при нагревании) [17].

3) Этиловый эфир 4-карбоксамидобицикло-[2,2,2]-октан-1-карбоновой кислоты (87% из моноэтилового эфира бицикло-[2,2,2]-октан-1,4-дикарбоновой кислоты, триэтиламина, этилхлоркарбоната и аммиака) [30]



4) Хлоридрат N,N^2 -добензилимида d,l -аспарагиновой кислоты. 4 г N,N^2 -добензил- α -аспарагина растворяют в 110 мл хлористого ацетила и оставляют на 6 ч, после чего отделяют образовавшееся



твердое вещество, промывают его хлористым ацетилом и получают 2,6 г (59%) продукта с т. пл. 191 °С. После перекристаллизации из этилового спирта температура плавления возрастает до 195 °С [31].

5) N -Этилфталимид (количественный выход; при встряхивании N -этилфталамида с водой) [20].

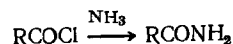
6) N,N -Диэтиламид валериановой кислоты (более 80% по реакции:



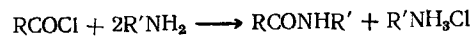
максимальные выходы получают при 50%-ном избытке кислоты и четыреххлористого кремния по отношению к амину; недостатком метода является образование гелеобразной кремневой кислоты) [32].

7) Глутаримид (58—65% нагреванием моноамида в бане при 220—225 °С в течение 3—4 ч) [33].

2. ИЗ ХЛОРАНГИДРИДОВ



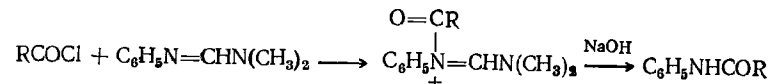
Это, по-видимому, лучший метод получения амидов. Выходы обычно составляют 80—90%, и очистка продукта редко связана с трудностями. Обычно в качестве амидирующих агентов используют аммиак, соли аммония [34], первичные или вторичные амины. Реакция с концентрированным водным раствором аммиака обычно весьма экзотермична [35]. Один эквивалент амина теряется в виде хлоридрата



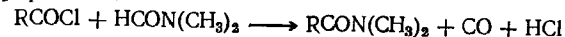
Это обстоятельство в большинстве случаев не имеет значения, но роль его можно уменьшить в случае не растворимых в воде (или менее реакционноспособных) хлорангидридов при встряхивании хлорангидрида с амином в водном растворе основания. Другой метод, позволяющий полностью использовать ценный амин, заключается в добавлении хлорангидрида к смеси амина с третичным амином, например триэтиламино. Для смягчения экзотермичности реакций амидирования были использованы такие растворители, как дихлорэтан [36, 37], эфир [38, 39], бензол [40], четыреххлористый угле-

род [41], хлороформ [42] и толуол [43]. Превосходные выходы бензоилированных аминокислот были получены при обработке 1 моля кислоты 1 молем хлористого бензоила в присутствии водного раствора едкого натра при 1 °С [44].

Необычными амидирующими реагентами являются N -фенил- N' , N' -диметилформамидин [38]



и диметилформамид [45]



(пример 6.4). Последний реагент позволяет избежать применения газообразного диметиламина или водных растворов.

а) Получение амида изомасляной кислоты (78—83% из хлорангидрида изомасляной кислоты и холодного 28%-ного водного раствора аммиака) [46].

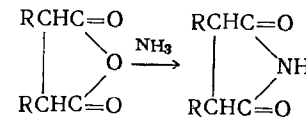
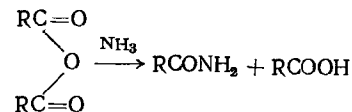
б) Другие примеры. 1) Бензамид (92% из хлористого бензоила и ацетата аммония в ацетоне) [34].

2) N -Этил- α -бромацетамид (82% из бромистого бромацетила, хлоридрата этиламина и водного раствора едкого натра в дихлорэтане при -10 °С) [37].

3) N -(2-Пиридил)амид тиофен-2'-карбоновой кислоты (85% из натриевого производного 2-аминопиридина и 2-теноилхлорида в толуоле) [43].

4) N,N -Диметилбензамид (97% из хлористого бензоила и диметилформамида, нагреваемых при 150 °С в течение 4 ч; если используют ангидриды, то амидирование ускоряется при добавлении капли серной кислоты) [45].

3. ИЗ АНГИДРИДОВ КИСЛОТ



В этом синтезе, более широко применяемом для получения имидов, чем амидов, амидирующими агентами обычно служат аммиак, амины, мочевины и уретаны. Из ациклических ангидридов образуются амиды, тогда как циклические ангидриды дают имиды, кислые амиды или диамины в зависимости от реагента и условий эксперимента. Недавно высокие выходы амидов были достигнуты при использова-

нии смешанных ангидридов, полученных из свободной кислоты, диэтиламина и этилового эфира хлормуравьиной кислоты (о получении *in situ* смешанных ангидридов см. примеры в разд. А.1). В большинстве случаев смешанные ангидриды дают производные более слабой кислоты, входящей в состав ангидрида, кроме случая с трифторуксусной кислотой, когда получаются смеси амидов [47]. Недавно было описано применение большого числа трифторацетамидов для идентификации аминов методом газо-жидкостной хроматографии [48]. Ацилированные аминокислоты можно получать с хорошим выходом из свободной кислоты и ангидрида [49], а соответствующие иминокислоты — из свободной кислоты и циклического ангидрида, лучше в присутствии 0,1 экв триэтиламина [50]. Выходы в этих превращениях обычно составляют 80% и выше.

Ациклические имиды получают обработкой амида соответствующим ангидридом в присутствии кислотного катализатора (пример 6.4).

В случае менее реакционноспособных аминов, например дифениламина или 2,4-динитроанилина, ацилирование уксусным ангидридом следует проводить в присутствии кислотного катализатора, капли серной или другой сильной кислоты таким образом, чтобы не происходило осмоления.

а) **Получение фталимида** (95—97% из фталевого ангидрида и гидроокиси аммония) [51]; см. также [52] о получении фталимида с мочевиной.

б) **Другие примеры.** 1) *Ацетилглицин* (89—92% из глицина, воды и уксусного ангидрида) [49].

2) *трет-Бутилфталимид* (72—76% из фталевого ангидрида и *трет*-бутилмочевины) [53].

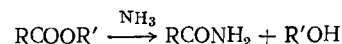
3) *4-Хлорфталамид* (75% из 4-хлорфталимида и водного раствора аммиака) [20].

4) *Имид пропионовой кислоты* (74% из амида этой кислоты, пропионового ангидрида и 0,1 мол. экв 100%-ной серной кислоты при 100 °С в течение 1 ч; в отсутствие серной кислоты образуется в основном пропионитрил) [54].

5) *N,N-Диметилбензамид* (из бензойного ангидрида, диметилформамида и сернокислотного катализатора; разд. А.2, пример 6.4).

б) *Имид малеиновой кислоты* (общий выход 55% из аддукта реакции Дильса — Альдера между фураном и малеиновым ангидридом, подвергнутого бромированию, имидированию и, наконец, обратной реакции Дильса — Альдера) [55].

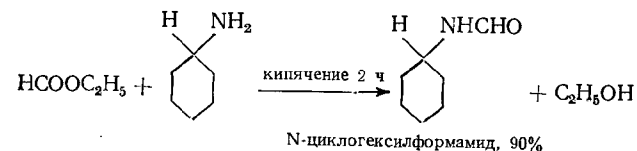
4. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ, ЛАКТОНОВ ИЛИ ФТАЛИДОВ



Для проведения этого синтеза в качестве амидирующих агентов применяют аммиак или пространственно незатрудненные амины,

хотя обычно чаще используется аммиак в виде водного раствора [56—59], спиртового раствора [60] или просто в виде жидкого аммиака [61—64].

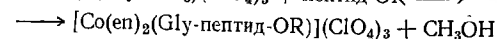
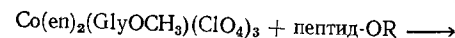
Этилформиат с первичными или вторичными аминами дает амиды с хорошим выходом при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч или более [65]



Одной из наиболее легко уходящих групп в сложных эфирах является *n*-нитрофенильная. Эфиры, содержащие эту группу, часто применяют при получении пептидов. Установлено, что введение 10 экв имидазола уменьшает время образования пептидов с 48 ч до 1 ч. Процесс несомненно протекает через промежуточное образование ацилимидазола [66]; чем меньше имидазола, тем больше продолжительность реакции до ее завершения.

Реакция сложных эфиров с аммиаком катализируется водой, гликолями и подобными соединениями [67], тогда как соли, например хлористый аммоний, промотируют аналогичную реакцию с аминами [68]. Изопропенилацетат — реакционноспособный эфир, вполне подходящий для получения ацетамидов [69]. В некоторых случаях, например при превращении триэтилового эфира в триамид [62], для промотирования реакции используют давление. В других случаях неактивные сложные эфиры, например диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты, удовлетворительно реагируют с анилидом натрия [70]; реакция несколько напоминает применение аминомагнийгалогенида (реакция Бодру) для превращения сложных эфиров в амиды (пример в.3). Действительно, использование металлических солей аминов (RNHNa) — наиболее интересный метод получения амидов из сложных эфиров (пример б). α,α -Дизамещенные малоновые эфиры могут быть также превращены в диамиды с выходами от 50 до 76% нагреванием с формамидом в присутствии метилата натрия [71].

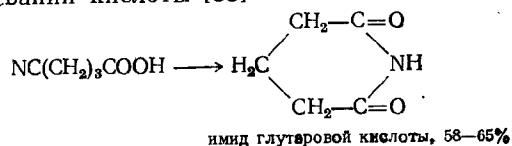
Хелатные пептидные эфиры можно получить за 1 мин при 20 °С обработкой сложного эфира $\text{Co(en)}_2(\text{GlyOCH}_3)(\text{ClO}_4)_3$ аминокислотой или пептидным эфиром в ацетоне, диметилсульфоксиде или сульфолане [72]



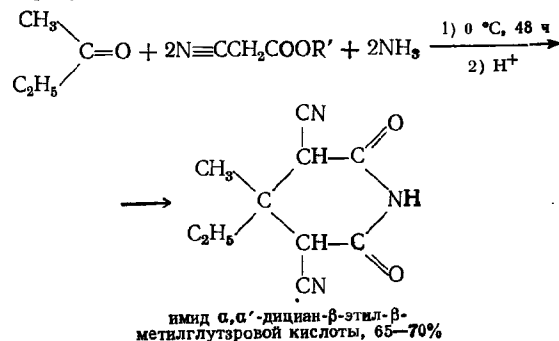
где en = этилендиамин, GlyOCH_3 = метилглицинат, $\text{R} = \text{CH}_3$

Лактоны или фталиды также превращаются в имиды при взаимодействии с аминами [73] или при раскрытии кольца цианистым ка-

лием с обработкой образующейся соли минеральной кислотой и последующем нагревании кислоты [33]



Образование имидов может также протекать одновременно с конденсацией [74]



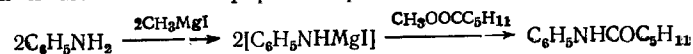
а) Получение цианацетамида (86—88% из этилового эфира циануксусной кислоты и концентрированного водного раствора аммиака) [59].

б) Получение бутиро-*n*-толуида. 1 г *n*-толуидина, растворенного в 10 мл диметилсульфоксида, обрабатывают 0,5 г гидрида натрия (50%-ная дисперсия в минеральном масле) и нагревают до тех пор, пока не прекратится выделение водорода. Темно-красный раствор охлаждают до комнатной температуры и обрабатывают *n*-пропилбутиратом. Через 1 ч смесь выливают в воду, экстрагируют эфиром, эфирный экстракт промывают разбавленной кислотой и щелочью и высушивают. После выпаривания получают 1,1 г красноватых кристаллов, которые перекристаллизовывают из гексана, используя норит. При этом осаждаются бесцветные пушистые кристаллы с т. пл. 72—73 °C в количестве 0,5 г. Это общий метод получения производных кислотной части сложного эфира [75].

в) Другие примеры. 1) Амид фумаровой кислоты (80—88% из диэтилового эфира фумаровой кислоты, концентрированного раствора гидроокиси аммония и хлористого аммония) [57].

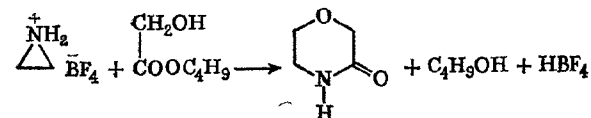
2) Амид молочной кислоты (70—74% из этилового эфира молочной кислоты и жидкого аммиака) [64].

3) Анилид капроновой кислоты (87% из анилина, метилмагний-иодида и метилового эфира капроновой кислоты; для получения



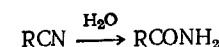
максимальных выходов требуется 2 экв металлической соли амина) [76].

4) 2-Кетоморфолин (34% из азиридинытетрафторбората и бутилового эфира гликолевой кислоты при 100 °C с последующей нейтрализацией кислой среды) [77].



5) *N,N*-Диметилбензогидразид (56% из 0,05 моля этилового эфира бензойной кислоты, 0,2 моля 1,1-диметилгидразина и 0,1 моля метилата натрия, которые кипятят с 50 мл метилового спирта в течение 24 ч; реакция имеет общий характер, но не протекает в отсутствие метилатного основного катализатора) [78].

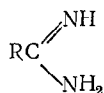
5. ИЗ НИТРИЛОВ



В качестве реагента в этом синтезе применяется водный раствор едкого натра, содержащий около 6—12% перекиси водорода (примеры а и в.4). Анион гидроперекиси (HOO^-) в несколько тысяч раз активнее гидроксильного аниона. Ароматические нитрилы дают почти количественные выходы, хотя для *o*-замещенных нитрилов следует применять 30%-ную перекись водорода. Алкилцианиды не всегда дают хорошие результаты.

В качестве реагентов были использованы такие кислоты, как концентрированная соляная [79], концентрированная серная [80], полифосфорная [81], галогеноводороды в ледяной уксусной кислоте [82, 83], трехфтористый бор в уксусной кислоте и воде [84] и смесь концентрированных соляной и серной кислот [85]. Из щелочных реагентов при гидролизе применяли водный едкий натр [86], едкий кали в водном растворе моноэтилового эфира этиленгликоля [87] и смолы амберлит IRA 400-OH и пермутит ESB [88, 89]. При гидролизе динитрилов часто образуются имиды [86, 90, 91]. Сильноосновные анионообменные смолы амберлит IRA 400-OH и пермутит ESB позволяют получать амиды цианкарбоновых кислот как из алифатических динитрилов, имеющих более одной метиленовой группы между функциональными группами, так и из ароматических динитрилов, за исключением *o*-динитрилов [89]. Сильнозамещенный нитрил, трибутилацетонитрил, при обработке едким кали или серной кислотой различных концентраций дал лучший выход амида с 80%-ной серной кислотой [92]. Гидролиз до амидов в безводных условиях при комнатной температуре можно проводить с высоким выходом при использовании метилсульфинилметиды натрия [93]. Выходы обычно составляют 75—95%.

Амидины



или их соли лучше всего получать из нитрилов, хлористого аммония и аммиака при 120—150 °С при проведении реакции в автоклаве [94].

а) **Получение амида никотиновой кислоты.** Смешивают нитрил никотиновой кислоты (2 г), этиловый спирт (10 мл) и 30%-ную перекись водорода (7,5 г, молярное отношение к нитрилу 3,5 : 1) и охлаждают. Медленно добавляют 1 мл 6,3 н. водного раствора едкого натра так, чтобы температура реакции не превышала 50 °С. Когда экзотермическая реакция начинает затухать, смесь нагревают еще 6 ч при 50 °С, нейтрализуют 5%-ной серной кислотой и выпаривают под вакуумом. Сухой остаток экстрагируют 15 раз порциями по 10 мл горячего этилацетата, собранный вместе экстракт выпаривают и получают амид никотиновой кислоты с выходом 87,4% [95].

б) **Получение имиды β-циклопентилглутаровой кислоты** (97% из β-циклопентилглутаронитрила и концентрированной соляной кислоты по методу, описанному в работах [90, 96]).

в) **Другие примеры.** 1) *n*-Толуамид (97% из *n*-толуонитрила, воды и комплекса трехфтористого бора с уксусной кислотой) [84].

2) Амид 4-метилпиридин-3-карбоновой кислоты (89% из 3-циан-4-метилпиридина, амберлита IRA 400-OH и воды при температуре кипения) [88].

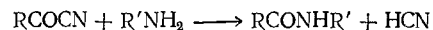
3) Диамид 2,3-дифенилвинной кислоты (82% из динитрила 2,3-дифенилвинной кислоты и бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре) [82].

4) Амид вератровой кислоты (87—92% из вератронитрила, 3%-ной H₂O₂ и 25%-ного водного едкого кали при 45 °С) [97].

5) *o*-Толуамид (95% из *o*-толуонитрила и полифосфорной кислоты при 115 °С в течение 1,5 ч) [81].

6. ИЗ КЕТОНИТРИЛОВ

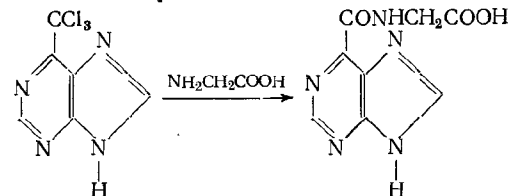
Кетонитрилы — гибкие ацилирующие агенты; с аминами они дают высокие выходы амида.



Циангруппу в реакциях такого рода называют псевдогалогеном.

а) **Получение *N*-бензоилэфедрина.** Из смеси эфедрина с небольшим избытком цианистого бензоила в эфире после непродолжительного стояния осаждается амид с выходом 75%; *O,N*-дibenzoил-эфедрин получают с выходом 65% из тех же компонентов при кипячении с обратным холодильником в среде диметилформамида [98].

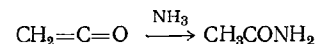
7. ИЗ 1,1,1-ТРИГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ



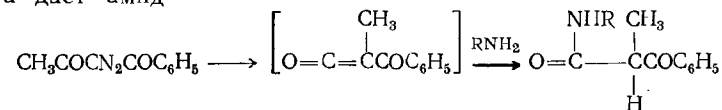
6-Трихлорметилпурин в мягких условиях реагирует с аминогруппой аминокислот, пептидов, а также первичных и вторичных аминов с образованием амидов, содержащих пуриновую группу [99]. Это простой путь введения пуринольной группы в системы, которые, по-видимому, представляют биологический интерес. Выходы колеблются от 18 до 83%. В работе [99] высказаны некоторые соображения о путях протекания процесса в кислых или нейтральных средах или в области pH от 7 до 9.

а) **Получение (*N*-пуриноилглицил)глицилглицина.** Смесь 1 г 6-трихлорметилпурина, 1 г глицилглицилглицина и 3 г бикарбоната натрия в 100 мл воды перемешивают при комнатной температуре в течение 4—5 ч. После подкисления до pH 1 концентрированной соляной кислотой осаждается 1 г (71%) (*N*-пуриноилглицил)глицилглицина. Продукт очищают растворением в разбавленном водном растворе аммиака, обработкой древесным углем и повторным подкислением. Температура разложения продукта 283—285 °С [99].

8. ИЗ КЕТЕНОВ, ДИКЕТЕНОВ ИЛИ КАРБОДИМИДОВ

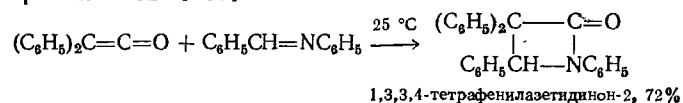


Многие соединения, содержащие подвижный водород, как, например, вода (гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. Ж.1), спирты (гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. А.4), аммиак и амины, присоединяются к кетенам с образованием соответственно карбоновых кислот, их эфиров и амидов. Ацилирование аминов кетенами может осуществляться в присутствии гидроксилсодержащих соединений, поскольку ацилирование гидроксильных групп не протекает с достаточной скоростью в отсутствие кислотного катализатора [100]. Аналогично амины присоединяются к дикетену, являющемуся промышленным продуктом, с образованием амидов ацетоуксусной кислоты [101]. Предварительного выделения кетена можно избежать, если исходить из диазодикетона [102], который в смеси с амином при облучении ультрафиолетовым светом в атмосфере азота дает амид

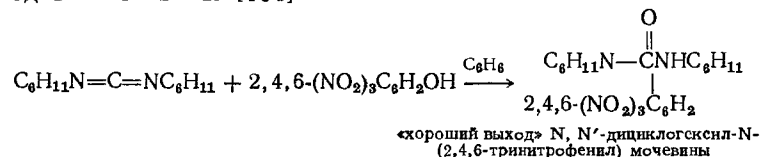


Выходы в этом синтезе удовлетворительные. Механизм реакции рассматривается в гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. Ж.1.

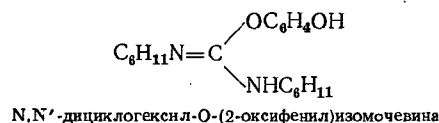
Дизамещенные кетены реагируют с основаниями Шиффа с образованием β -лактамов [103]



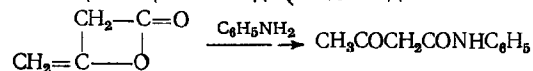
Дициклогексилкарбодиимид, как было недавно установлено исследованиями в этой малоизученной области, реагирует с фенолами, имеющими электроакцепторные заместители, с образованием производных мочевины [104]



Другие фенолы, особенно катехины, дают изоимиды

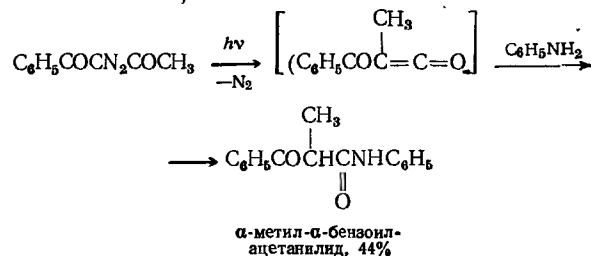


а) Получение ацетоацетанилида (74% из дикетена и анилина) [101].

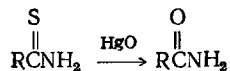


б) Другие примеры. 1) 4-Хлорфеноксиацетамид (73% из 4-хлорфеноксикетена и аммиака) [105].

2) α -Метилбензоилацетанилид [102]



9. ИЗ ТИОАМИДОВ

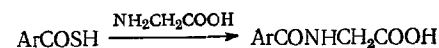


Для превращения тиоамидов в амиды были использованы различные реагенты: нитрат серебра в щелочном растворе или окись

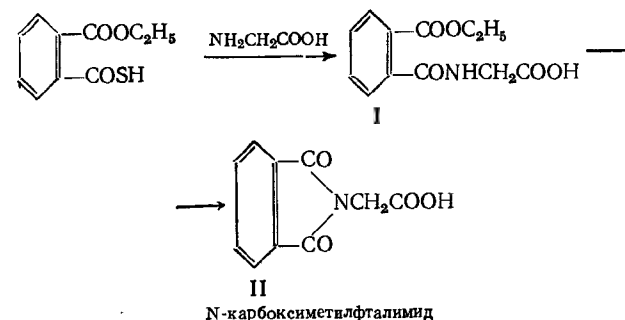
ртути [106], свинцовый глет в кипящем водном растворе пропилового спирта [107], едкое кали в 95%-ном этиловом спирте [108]. Выходы колеблются от удовлетворительных до хороших.

а) Получение хлоргидрата 4-пиридинацетоморфолида. 250 г 4-пиридинтиоацетоморфолида в 1200 мл 95%-ного этилового спирта, содержащего 68 г едкого кали, кипятят с обратным холодильником в течение 72 ч, после чего смесь выливают в двукратный объем воды и концентрируют до 1/3 объема. Получают 207 г (89%) амида с т. пл. 204—205 °С (после перекристаллизации из этилового спирта) [108]; см. также [107].

10. ИЗ ТИОЛОВЫХ КИСЛОТ

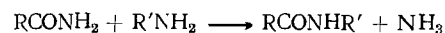


Тиоловые кислоты имеют некоторые преимущества перед обычными карбоновыми кислотами при реакции с оптически активными аминокислотами, содержащими несколько функциональных групп: реакция протекает при достаточно низкой температуре, позволяющей избежать рацемизации [109]. Используемая в этой реакции *o*-карбэтокситиобензойная кислота была приготовлена из фталоилсульфида [110]. Она легко реагировала при 80 °С с аминокислотой с образованием амида I, который с бромистым водородом в уксусной кислоте давал имид II. Выходы удовлетворительные.



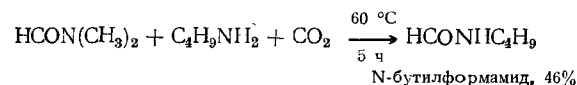
а) Получение S-бензил-N-фталоил-L-цистеина. *o*-Карбэтокситиобензойную кислоту в диметилформамиде нагревают при 80 °С с бензилцистеином $C_6H_5CH_2SCH_2CH(NH_2)COOH$. Выделяется сероводород и получается N-(*o*-карбэтоксibenzoил)-S-бензилцистеин. Сырой продукт в смеси (2 : 1) ледяной уксусной кислоты и 48%-ной бромистоводородной кислоты нагревают при 50 °С в течение 1 ч, получая S-бензил-N-фталоил-L-цистеин, $[\alpha]_D = -167^\circ$ с выходом 65% [109].

11. ИЗ АМИДОВ



Этот синтез N-замещенных амидов осуществляют путем нагревания амида с амином (процесс может быть селективным, пример г), с хлоргидратом амина [111] или с амином в присутствии фтористого бора [112]. Формилирование ароматических аминов было успешно проведено с диметилформамидом в присутствии метилата натрия [113]. Выходы форманилидов колеблются от 35 до 97%. В случае 2,5-диметоксианилина амид или гидрид натрия дают лучшие выходы, чем метилат натрия.

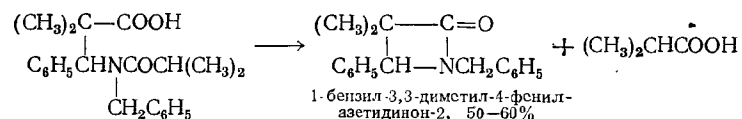
Двуокись углерода оказывает каталитическое действие, промотируя обмен между диметилформамидом и аминами, по-видимому, через образование промежуточного продукта циклоприсоединения [114]



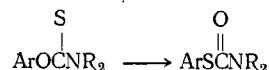
Применение этой реакции, по-видимому, ограничивается алифатическими аминами, а из амидов — диметилформамидом.

Между амидами, такими, как N-метилацетанилид, и кислотами возможен обмен, если выделяющаяся из амида кислота может быть удалена перегонкой [15]. В некоторых случаях обмен протекает также между кислотами и такими различными соединениями, как мочевины (разд. А.13), дициандиамида [115], амиды дифенилфосфиновой кислоты [116], сульфамид [117] или комбинация фосфорного ангидрида с диметилформамидом (пример в).

β-Лактамы лучше всего получать обменом с амидом [103]



O-Арилдиалкилтиокарбаты превращаются при нагревании в S-арильные изомеры с хорошим выходом [118]

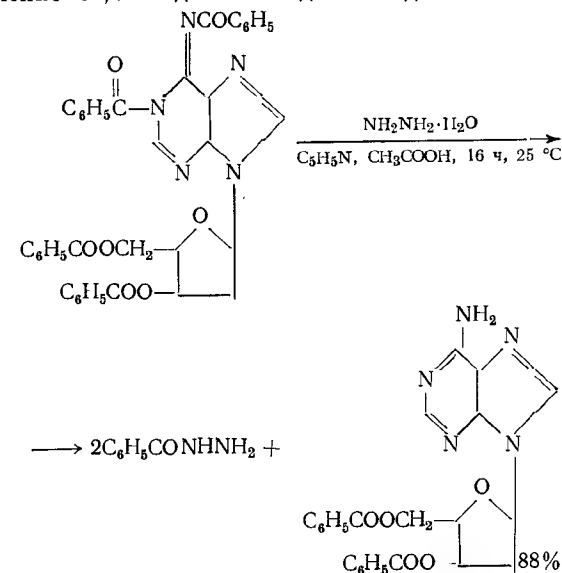


а) Получение N-ацетил-α-нафтиламина. 17,95 г хлоргидрата α-нафтиламина нагревают с 10 г ацетамида в течение нескольких минут до полного осаждения хлористого аммония. После обработки горячей водой, фильтрования, промывания водой и перекристаллизации из спирта получают 14,8 г (80%) ацетилированного амина с т. пл. 132 °C [111].

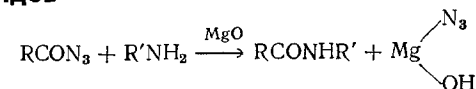
б) Получение O-этилформанилида (97% из 0,15 моля o-этиланилина и 0,3 моля метилата натрия в 150 мл диметилформамида при кипячении с обратным холодильником в течение 30 мин) [113].

в) Получение N,N-диметилацетиламидов (40–95% из 0,3 моля различных карбоновых кислот и 0,15 моля P₂O₅ в 200 мл диметилформамида выдерживанием при 50–70 °C с последующим кипячением с обратным холодильником в течение 10 ч, после чего избыток диметилформамида удаляют под вакуумом; N,N-диметилацетамид не обменивается с кислотами так легко, как диметилформамид) [119].

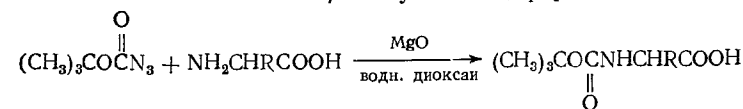
г) Получение 3',5'-O-дibenзоилдезоксиаденозина [120]



12. ИЗ АЦИЛАЗИДОВ



Эта реакция имеет общий характер [121], но наиболее изящное применение она находит при получении производных аминокислот с использованием *трет*-бутилазидоформата [122]

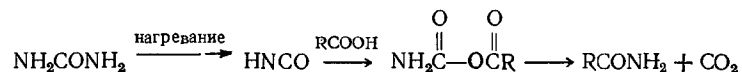


Реагент стабилен, и его можно использовать для получения производных аминокислот в водных растворах; образующееся про-

изводное можно мгновенно расщепить при мягком подкислении (трифторуксусной или плавиковой кислотами).

а) Получение *N*-трет-бутилоксикарбонил-L-метионина (90% из 40 ммоль L-метионина и 80 ммоль окиси магния, суспендированной в 100 мл 50%-ного водного раствора диоксана, к которым добавляют 80 ммоль трет-бутилазидокарбоната; затем смесь выдерживают при 40–50 °C в течение 20 ч) [123].

13. ИЗ ИЗОЦИАНАТОВ ИЛИ ИЗОТИОЦИАНАТОВ И ВЕЩЕСТВ, ИЗ КОТОРЫХ ОНИ ПОЛУЧАЮТСЯ

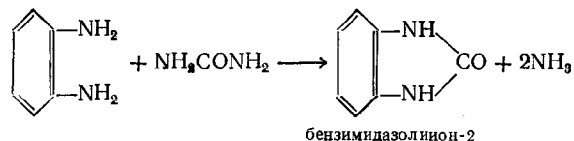


Мочевина и ее производные при нагревании с кислотами дают удовлетворительные выходы амидов; процесс, вероятно, протекает через промежуточное образование ацилкарбаматов. При использовании алкилированных производных мочевины получают *N*-замещенные амиды. Поскольку изоцианат образуется в качестве промежуточного соединения в этой реакции, очевидно, что лучше исходить из него, а не из мочевины.

При нагревании мочевины с амином получают ее производные, опять через промежуточное образование изоцианата



Интересным применением этой реакции является удаление *o*-фенилендиамин в виде производного из его смеси с *n*-диамином при добавлении мочевины в количестве, эквивалентном содержанию *o*-диамина [124]



Со спиртом изоцианаты дают карбаматы; в настоящее время разработан улучшенный синтез труднодоступных карбаматов (пример в.3).

а) *N*-Этилацетамид (почти количественный выход при нагревании уксусной кислоты и *N,N'*-диэтилмочевины при 160 °C и затем при 180 °C в течение нескольких часов) [125].

б) Амид энантовой кислоты (73–80% при нагревании 1 экв энантовой кислоты с 2 экв мочевины постепенно до 140 °C и с последующим выдерживанием при 170–180 °C в течение 4 ч) [126]; см. также [127].

в) Другие примеры. 1) *N*-Фенилсукцинимид (74% из янтарного ангидрида и дифенилтиомочевины при 180–185 °C в течение 2 ч) [128].

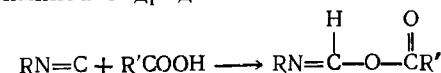
2) *N,N'*-Димиристилгексаметилендиамин (около 60% при нагревании гексаметилендиизоцианата и 2 экв миристиновой кислоты постепенно до 150 °C в течение 90 мин) [129].

3) *N*-трет-Бутилкарбамат (69% из 2 ч. цианата натрия и 1 ч. трет-бутилового спирта в бензоле, к которым по каплям добавляют 2 ч. ангидрида трифторуксусной кислоты; затем смесь оставляют на ночь) [130].

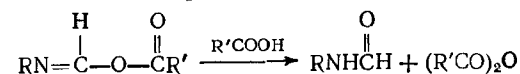
4) Диамид β,β-тиодипропионовой кислоты (85% из кислоты и мочевины, нагреваемых при 160–170 °C в течение 6 ч) [127].

14. ИЗ ИЗОЦИАНИДОВ

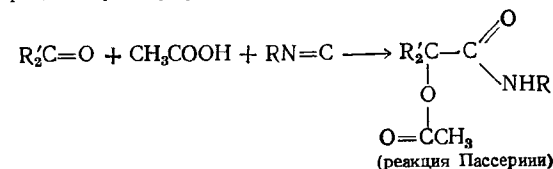
Изоцианиды приобрели свою дурную репутацию из-за тошнотворного запаха, токсичности и сложного протекания реакций. До некоторой степени они напоминают карбодимиды тем, что с кислотами образуют иминоангидриды



Последние распадаются до формамидов



Изоцианиды также проявляют тенденцию атаковать электронодефицитные центры, например углерод карбонильной группы [131]



Как и в реакции Штреккера, использование амина дает амиды α-аминокислот (пример а).

а) *N*-Циклогексиламид α-диметиламиноизовалериановой кислоты (94% из изомасляного альдегида, циклогексизоцианида и диметиламина в уксусной кислоте) [132].

1. Smith P. A. S., Open-Chain Nitrogen Compounds, Vols. 1 and 2, W. A. Benjamin, Inc., New York, 1965, 1966; Henecka H., Kurtz P., in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. 8, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1952, Pt. 3, p. 653–708.
2. Migrdichian V., Organic Synthesis, Vol. 1, Reinhold Publishing Corp., New York, 1957, p. 367.
3. Бочаров Б. В., Усп. хим., 34, 488 (1965).
4. Hoare D. G., Koshland D. E., Jr., J. Biol. Chem., 242, 2447 (1967).
5. Узбе К., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 80.
6. Weijlard J. et al., J. Am. Chem. Soc., 71, 1889 (1949).

7. Физер Л., Джонс Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 320.
8. Nelson J. S. et al., J. Org. Chem., 28, 1905 (1963).
9. Grimmel H. W. et al., J. Am. Chem. Soc., 68, 539 (1946).
10. Garbrecht W. L., J. Org. Chem., 24, 368 (1959); Kenner G. W., Chem. Ind. (London), 1951, 15.
11. Альбертсон Н. Ф., Органические реакции, изд-во «Мир», М., 1965, сб. 12, стр. 276.
12. Лейтман Я. И., Певзнер М. С., ЖПХ, 36, 632 (1963).
13. Walter M. et al., Helv. Chim. Acta, 44, 1546 (1961).
14. Higuchi T., Miki T., J. Am. Chem. Soc., 83, 3899 (1961).
15. Ring R. N. et al., J. Org. Chem., 27, 2428 (1962).
16. Hoey G. B., Lester C. T., J. Am. Chem. Soc., 73, 4473 (1951).
17. Miller C. A., Long L. M., J. Am. Chem. Soc., 73, 4895 (1951); Schneider W., Goetz H., Arch. Pharm., 294, 506 (1961) [С. А., 56, 3449 (1962)].
18. Кларк Г., Бер Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 439.
19. Colter R. J. et al., J. Org. Chem., 26, 10 (1961).
20. Spring F. S., Woods J. C., J. Chem. Soc., 1945, 625.
21. Stetter H., Hennig H., Chem. Ber., 88, 789 (1955).
22. Barnes R. A., Godfrey J. C., J. Org. Chem., 22, 1043 (1957).
23. Hall H. K., Jr., Schneider A. K., J. Am. Chem. Soc., 80, 6409 (1958).
24. Fox S. W. et al., Arch. Biochem. Biophys., 102, 439 (1963) [С. А., 59, 14217; (1963)].
25. Nitecki D. E. et al., J. Org. Chem., 33, 864 (1968).
26. Kopple K. D., Ghazarian H. G., J. Org. Chem., 33, 862 (1968).
27. Leonard N. J. et al., J. Org. Chem., 33, 318 (1968).
28. Buzas A. et al., Compt. Rend., 260, 2249 (1965).
29. Колеман Г., Альваредо А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 63.
30. Roberts J. D. et al., J. Am. Chem. Soc., 75, 637 (1953).
31. Liwischitz Y. et al., J. Am. Chem. Soc., 78, 3067 (1956).
32. Eynde H. V., Ind. Chim. Belges, 28, 1363 (1963).
33. Парис Г. и др., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 17.
34. Finan P. A., Fothergill G. A., J. Chem. Soc., 1962, 2824.
35. Fujisawa T., Sugawara S., Tetrahedron, 7, 185 (1959).
36. Martinez A. P. et al., J. Org. Chem., 26, 4501 (1961); Murdock K. C., Angier R. B., ibid., 27, 3317 (1962).
37. Weaver W. B., Whaley W. M., J. Am. Chem. Soc., 69, 515, 1144 (1947).
38. Falk F., J. Prakt. Chem., 15, 228 (1962).
39. Bobbit J. M., Chou T.-T., J. Org. Chem., 24, 1106 (1959); Treibs W. et al., Chem. Ber., 92, 1216 (1959); Goldstein H., Preitner G., Helv. Chim. Acta, 27, 612 (1944).
40. Philbrook G. E., J. Org. Chem., 19, 623 (1954); Erlenmeyer H., Morel Ch. J., Helv. Chim. Acta, 28, 362 (1945).
41. Schlesinger A. H., Prill E. J., J. Am. Chem. Soc., 78, 6123 (1956); Heinzeiler M., Ann. Chem., 569, 97 (1950).
42. Newbold G. T. et al., J. Chem. Soc., 1948, 1855.
43. Kyrides L. P. et al., J. Am. Chem. Soc., 69, 2239 (1947).
44. Steiger R. E., J. Org. Chem., 9, 396 (1944).
45. Coppinger G. M., J. Am. Chem. Soc., 76, 1372 (1954).
46. Кент Р., Мак-Элвен С., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 24.
47. Tedder J. M., Chem. Rev., 55, 787 (1955).
48. Pailer M., Huebsch W. J., Monatsh. Chem., 97, 1541 (1966).
49. Херbst Р., Шемин Д., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 69.

50. Bose A. K. et al., J. Org. Chem., 23, 1335 (1958).
51. Нойес В., Портер П., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 448.
52. Sausa I., Chem. Zvesti, 16, 574 (1962) [С. А., 59, 1527 (1963)].
53. Смит А., Эмерсон О., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 105.
54. Davidson D., Skovronek H., J. Am. Chem. Soc., 80, 376 (1958).
55. Berson J. A., Swidler R., J. Am. Chem. Soc., 76, 2835 (1954).
56. Howard E. G., Lindsey R. V., Jr., J. Am. Chem. Soc., 82, 158 (1960).
57. Моури Д., Бэплер Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 364.
58. Gorvin J. H., J. Chem. Soc., 1945, 732; Джекобс В., Гейдельбергер М., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 476.
59. Корсон Б. и др., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 498.
60. Michael F., Habendorff R., Chem. Ber., 90, 1590 (1957); Russel P. B., J. Am. Chem. Soc., 72, 1853 (1950); Viscontini M. et al., Helv. Chim. Acta, 35, 451 (1952); Baxter R. A., Spring F. S., J. Chem. Soc., 1945, 229; Gowenlock A. H. et al., ibid., 1945, 622.
61. Taylor E. C., Jr., Croveti A. J., J. Am. Chem. Soc., 78, 214 (1956).
62. Rudinger J., Pravda Z., Collection Czech. Chem. Commun., 23, 1947 (1958).
63. Zoss A. O., Hennion G. F., J. Am. Chem. Soc., 63, 1151 (1941).
64. Клейнберг Дж., Аудрум Л., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 28.
65. Угу И. и др., Синтезы органических препаратов, изд-во «Мир», М., 1964, сб. 12, стр. 188; Moffat J. et al., J. Org. Chem., 27, 4058 (1962).
66. Mazur R. H., J. Org. Chem., 28, 2498 (1963).
67. Gordon M. et al., J. Am. Chem. Soc., 71, 1245 (1949).
68. Dermer O. C., King J., J. Org. Chem., 8, 168 (1943).
69. Hagemeyer H. J., Jr., Hull D. C., Ind. Eng. Chem., 41, 2920 (1949).
70. Stern E. S., Chem. Ind. (London), 1956, 277.
71. Hackbart W., Hartmann M., J. Prakt. Chem., 14, 1 (1961).
72. Buckingham D. A. et al., J. Am. Chem. Soc., 89, 4539 (1967).
73. Blair J. et al., J. Chem. Soc., 1955, 708.
74. Фармер Х., Рубджон Н., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 30.
75. Pearson D. E., unpublished results.
76. Basselt H. L., Thomas C. R., J. Chem. Soc., 1954, 1188.
77. Pfeil E., Harder U., Angew. Chem., Intern. Ed., Engl., 6, 178 (1967).
78. Smith R. F. et al., J. Org. Chem., 33, 851 (1968).
79. Уэйнер В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 499.
80. Turner R. A., Djerassi C., J. Am. Chem. Soc., 72, 3081 (1950); Jones R. G., ibid., 73, 5610 (1951); Уайли Р., Уэдди В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 25.
81. Snyder H. R., Elston C. T., J. Am. Chem. Soc., 76, 3039 (1954).
82. Michael F. et al., Chem. Ber., 94, 132 (1961).
83. Horning E. C., Schock R. U., Jr., J. Am. Chem. Soc., 70, 2945 (1948).
84. Hauser C. R., Hoffenberg D. S., J. Org. Chem., 20, 1448 (1955).
85. Nerdel F., Rachel H., Chem. Ber., 89, 671 (1956).
86. Dickinson C. L., J. Am. Chem. Soc., 82, 4367 (1960).
87. Orchin M., Reggel L., J. Am. Chem. Soc., 73, 436 (1951).
88. Bobbit J. M., Scolta D. A., J. Org. Chem., 25, 560 (1960).
89. Berther C., Chem. Ber., 92, 2616 (1959).
90. Lochte H. L., Wheeler E. N., J. Am. Chem. Soc., 76, 5548 (1954).
91. Hoffmann K. et al., Helv. Chim. Acta, 40, 387 (1957).
92. Sperber N. et al., J. Am. Chem. Soc., 70, 3091 (1948).
93. Roberts W., Whiting M. C., J. Chem. Soc., 1965, 1290.
94. Schaefer F. C., Krapcho A. P., J. Org. Chem., 27, 1255 (1962).

95. Wallace J. G., Hydrogen Peroxide in Organic Chemistry, E. I. du Pont Co. 1962, p. 42.
96. Марвелл К., Тулей В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 173.
97. Бек Дж., Айди В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 32.
98. Dornow A., Theidel H., Chem. Ber., 88, 1267 (1955).
99. Cohen S. et al., Biochemistry, 2, 176 (1963).
100. Quadbeck G., in Foerst W., ed., «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», Vol. 2, transl. by F. K. Kirchner, Academic Press, New York, 1963, p. 138.
101. Уильямс Дж., Крицкий Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 96.
102. Horner L., Spietschka E., Chem. Ber., 85, 225 (1952).
103. Шухан Дж. К., Корей Э. Дж., Органические реакции, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 511.
104. Pinol A. C., Manas M. M., Chem. Commun., 1967, 229.
105. Hill C. W. et al., J. Am. Chem. Soc., 72, 2286 (1950).
106. Chabrier P., Renard S. H., Bull. Soc. Chim. France, 1949, D272.
107. Katritzky A. R., J. Chem. Soc., 1955, 2586.
108. Gardner T. S. et al., J. Org. Chem., 19, 753 (1954).
109. Balenović K., Gaspert B., Chem. Ind. (London), 1957, 115.
110. Reissert A., Holte H., Chem. Ber., 44, 3027 (1911).
111. Galat A., Elton G., J. Am. Chem. Soc., 65, 1566 (1943).
112. Sowa F. J., Nieuwland J. A., J. Am. Chem. Soc., 59, 1202 (1937).
113. Pettit G. R. et al., J. Org. Chem., 24, 895 (1959); 26, 2563 (1961).
114. Otsuji Y. et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 41, 1485 (1968).
115. Дангян М. Т., Мегроян Р. А., Мусаханян Г. А., ДАН АрмССР, 2, 107 (1945).
116. Жмурова И. Н., Войцеховская И. Ю., Кирсанов А. В., ЖОХ, 29, 2083 (1959).
117. Кирсанов А. В., Золотов Ю. М., ЖОХ, 19, 2201 (1949).
118. Newman M. S., Karnes H. A., J. Org. Chem., 31, 3980 (1966).
119. Schindbauer H., Monatsh. Chem., 99, 1799 (1968).
120. Letsinger R. L. et al., Tetrahedron Letters, 1968, 2621.
121. Garbrecht W. L., J. Org. Chem., 24, 368 (1959).
122. Физер Л., Физер М., Реагенты для органического синтеза, т. IV, изд-во «Мир», 1971, стр. 6.
123. Schwyzer R. et al., Helv. Chim. Acta, 42, 2622 (1959).
124. Cross J. M., франц. пат. 1477922 [С. А., 68, 6614 (1968)].
125. Cherbuliez E., Landolt F., Helv. Chim. Acta, 29, 1438 (1946).
126. Гупри Дж., Раббонн Н., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 5.
127. MacGregor J. H., Pugh C., J. Chem. Soc., 1950, 736.
128. Rahman A. U. et al., J. Org. Chem., 27, 3315 (1962).
129. Agre C. L. et al., J. Org. Chem., 20, 695 (1955).
130. Loev B., Kormendy M. F., J. Org. Chem., 28, 3421 (1963).
131. Baker R. H., Stanonis D., J. Am. Chem. Soc., 73, 699 (1951).
132. MacFarland J. W., J. Org. Chem., 28, 2179 (1963).

Б. ВОССТАНОВЛЕНИЕ

1. ИЗ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ

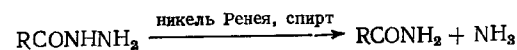


Хотя гидроксамовые кислоты обычно не рассматривают как исходные материалы для синтеза амидов, установлено, что их можно

восстановить до амидов водородом в присутствии никеля Ренея с выходами 76—97% [1]. Гидроксамовые кислоты получают обычным образом из сложных эфиров обработкой гидросиламином.

а) **Получение амида лауриновой кислоты.** 4 г лаурогидроксамовой кислоты и около 1 г никеля Ренея в 75 мл этилового спирта встряхивают в аппарате Парра для гидрирования с водородом при давлении 3,5 ат в течение 3 ч. Через 3 ч проба с хлоридом железа(III) на присутствие гидроксамовой кислоты отрицательна; катализатор отфильтровывают и фильтрат выпаривают под вакуумом до $1/3$ объема. Добавлением воды осаждают амид. После сушки получают 3,24 г (97%) продукта с т. пл. 101—102 °C [1].

2. ИЗ МОНО- И ДИАЦИЛГИДРАЗИДОВ И ПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

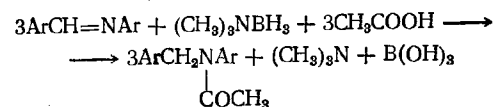


Этот синтез, который можно проводить с алкильными, арильными и гетероциклическими гидразидами карбоновых кислот, находит ограниченное применение, но он позволяет превращать в амиды гетероциклические гидразиды, представляющие интерес как потенциальные лекарственные препараты [2, 3]. Незамещенные 1,2-диацилгидразиды расщепляются также легко, хотя и встречаются некоторые затруднения, когда у атомов азота имеются заместители. 1-Ацил-2-алкилиденгидразиды гладко подвергаются гидрогенолизу [4]. Обычно в качестве катализатора применяют никель Ренея в значительных количествах в присутствии спирта; кроме того, используют также феррицианид калия и водный аммиак [2]. Выходы колеблются от плохих до удовлетворительных.

а) **Получение амида циклогексанкарбоновой кислоты.** Смесь 2 г гидразида циклогексанкарбоновой кислоты, 100 мл 95%-ного этилового спирта и около 10 г влажного никеля Ренея нагревают при температуре кипения при перемешивании в течение примерно 3 ч. После удаления никеля фильтрованием фильтрат выпаривают досуха, после чего остаток экстрагируют бензолом. После охлаждения получают 1 г (56%) амида циклогексанкарбоновой кислоты с т. пл. 188—189 °C [3].

б) **Получение бензамида** [60% из 1,2-добензоилгидразина и никеля Ренея W-2 (гл. 4 «Спирты», разд. В.6) или продажного никеля Ренея в абсолютном этиловом спирте] [4].

3. ИЗ ОСНОВАНИЙ ШИФФА (ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АЦИЛИРОВАНИЕ)



В этом синтезе основание Шиффа восстанавливается до вторичного амина, который в присутствии уксусной кислоты ацетируется

с образованием амида [5]. Следующие заместители в арильных группах не затрагиваются в реакции: Cl, OCH₃, NO₂, OH, COOC₂H₅, SO₂NH₂. При использовании избытка восстанавливающего агента для ряда оснований Шиффа были получены выходы, колеблющиеся от 25 до 88%.

а) N-*n*-Хлорфенил-N-*n*-хлорбензилацетамид. К суспензии 0,1 моля N-*n*-хлорбензилиден-*n*-хлоранилина в 50 мл ледяной уксусной кислоты на ледяной бане медленно при перемешивании добавляют раствор 0,113 моля триметиламиноборана в 30 мл ледяной уксусной кислоты до тех пор, пока не прекратится подъем температуры. Остальную часть восстановительного раствора приливают быстро и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч. После подщелачивания смеси и экстрагирования образовавшегося твердого вещества обычным образом выделяют 19,52 г (66,4%) ацетамида [5].

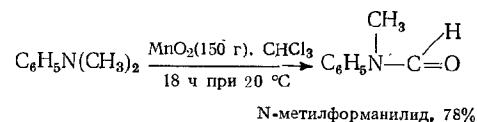
1. Gipson R. M. et al., J. Org. Chem., 28, 1425 (1963).
2. Giner-Sorolla A., Bendich A., J. Am. Chem. Soc., 80, 3932 (1958).
3. Ainsworth C., J. Am. Chem. Soc., 76, 5774 (1954).
4. Hinman R. L., J. Org. Chem., 22, 148 (1957).
5. Billman J. H., McDowell J. W., J. Org. Chem., 27, 2640 (1962).

В. ОКИСЛЕНИЕ

Окисление аминов, особенно третичных, по-видимому, вполне осуществимо. Трудности возникают из-за вероятности протекания многочисленных побочных реакций: образования N-оксидов и оснований Шиффа, дегидрирования или сочетания. Тем не менее в особых случаях некоторые окислительные процессы могут найти хотя бы ограниченное применение. Более того, их можно использовать тогда, когда в условиях амидирования органический субстрат окисляется в кислоту. Вероятно, наиболее полезной из такого рода реакций является реакция Вильгеродта.

1. ИЗ ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ

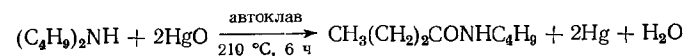
Наиболее подходящим реагентом служит двуокись марганца, применяемая в очень большом избытке для того, чтобы использовать имеющееся небольшое количество активных кислородных центров [1].



N-Метиланилин дает форманилид с выходом 83%. Из диэтиланилина образуется тот же продукт; этот факт заставляет предположить, что вначале осуществляется дегидрирование этильной цепи, а затем — окислительное расщепление. *n*-Нитро- и *o*-алкилдиметилани-

лины по этому методу не окисляются. Алифатические амины, например диэтилциклогексилламин, дают карбонильные соединения, например циклогексанон (85%). При окислении может открываться кольцо пиперазина или триэтилендиамина (пример а).

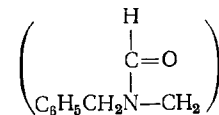
Недавно несколько третичных аминов ряда стероидов были окислены хромовым ангидридом в пиридине в N-формильные производные с высоким выходом [2] (пример б.2), а вторичные алифатические амины — в соответствующие амиды с низким выходом [3]



N-бутиламид *n*-масляной кислоты, 40%
в расчете на HgO

Проводилось также окисление ароматических третичных аминов кислородом с платиновой чернью, например окисление бензилдиметиламина в N-бензил-N-метилформамид с выходом 85%, осуществленное в небольшом масштабе [4].

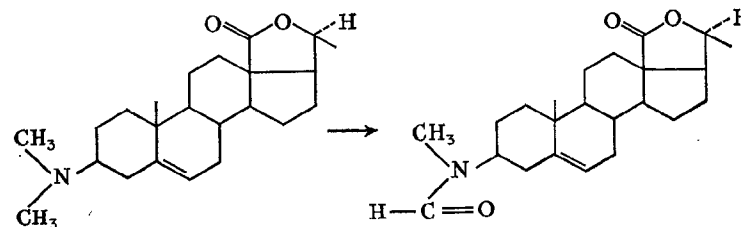
а) Получение N,N'-дибензил-N,N'-диформилэтилендиамина (80% из 1,4-дибензилпиперазина и большого избытка двуокиси марганца



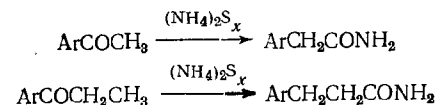
в хлороформе при перемешивании в течение 18 ч) [5].

б) Другие примеры. 1) 1-Метилпиридон-2 (65—70% из четвертичной соли пиридина и диметилсульфата, обработанных феррицианидом калия в водно-щелочном растворе) [6].

2) N-Формилпаравалларин (97% из N-метилпаравалларина окислением хромовым ангидридом в пиридине при 45 °C) [2].



2. ИЗ КЕТОНОВ (РЕАКЦИЯ ВИЛЬГЕРОДТА)

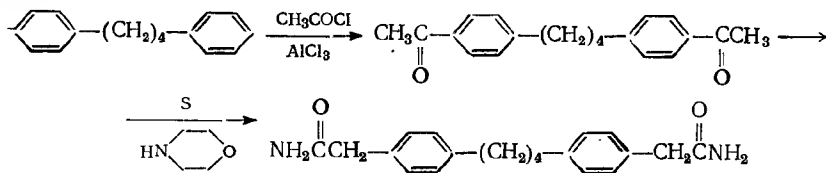


Опубликован обзор [7], посвященный этой замечательной перегруппировке. Довольно странно, что углеродный скелет во время реакции не изменяется, а концевая метильная группа всегда превращается в карбамидную группу. В качестве синтетического метода эта перегруппировка была наиболее успешно применена для превращения ариалалкилкетонов. Чисто алифатические кетоны также подвергаются этой перегруппировке, но обычно дают более низкие выходы продуктов [8]. Амиды с полисульфидом аммония образуют также алкены, алкины [9], меркаптаны [10] и циклические окиси [11], но во всех случаях выход обычно низкий.

В соответствии с оригинальным методом подвергается перегруппировке соединение нагревают под давлением с водным полисульфидом аммония при 160—200 °С. Позднее было установлено, что более высокие выходы и продукты большей степени чистоты можно получать при более низких температурах с использованием диоксана в качестве растворителя [12], либо применяя в качестве реагента смесь серы, гидроокиси аммония и пиридина [9, 13]. Последний вариант, предложенный Киндлером, позволяет избежать применения реакторов под давлением. Он заключается в нагревании кетона с серой и сухим амином, например морфолином [14]. Хотя по методу Киндлера получается тиамид, это не уменьшает полезности данного синтеза для получения промежуточных соединений для превращения в карбоновые кислоты.

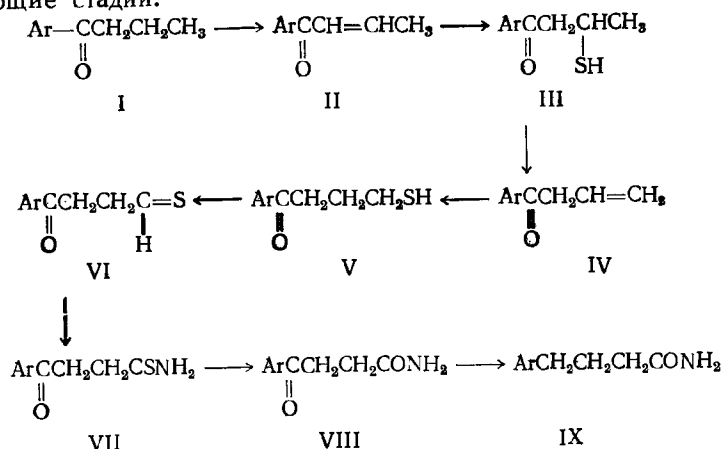
В наиболее благоприятных случаях, когда в гетероциклических или конденсированных циклических системах присутствуют ацетильные группы, амиды можно получать по реакции Вильгердта с выходами 90% и выше, однако обычно выходы значительно ниже. Такие группы, как алкильные, алкоксильные или инертные атомы галогена, не влияют на реакцию, тогда как группы, способные окисляться или восстанавливаться, например amino-, нитро- или формильные, мешают протеканию реакции [7].

Из сказанного выше становится очевидным, что применимость реакции Вильгердта ограничена. Амиды по этому способу могут быть получены из легкодоступных ацетильных производных ароматического или гетероциклического рядов. Например, диамид 1,4-дифенилбутан-*n,n'*-диуксусной кислоты можно синтезировать из углеводорода по уравнению [15]:



Механизм реакции не вполне ясен [16]. Если исходить из карбонильного соединения, содержащего алкильную группу большего

размера, чем метильная, то реакция, как полагают, протекает через следующие стадии:



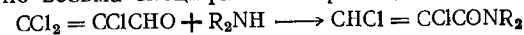
На стадиях I и II активирующее влияние карбонильной группы вызывает образование алкена, который в результате последующих стадий II—V приводит к соединению с концевой меркаптогруппой. Последняя в свою очередь превращается в кетотиаальдегид VI, кетотиаамид VII и, наконец, в кетоамид VIII, восстановление которого дает незамещенный амид IX. Представляется невероятным, учитывая многочисленность возможных стадий, чтобы преобладал какой-либо один механизм.

а) Получение фенилацетамида (82% из ацетофенона, концентрированного раствора водного аммиака, серы и пиридина под давлением) [17].

б) Получение 1-пиренилацетамида (92% из 1-ацетилпирена, серы, концентрированного раствора водного аммиака, сероводорода и диоксана под давлением) [18].

3. ИЗ ТРИГАЛОГЕНАКРОЛЕИНОВ

Тригалогенакролеины со вторичными аминами дают дигалоген-акриламиды по весьма специфической реакции



Эта реакция включает внутреннее окисление — восстановление, возможный механизм которых был подробно рассмотрен в работе [19].

а) Получение *N,N*-диэтиламида α,β -дихлоракриловой кислоты. 0,1 моля свежеперегнанного α,β -трихлоракролеина в примерно 200 мл безводного эфира малыми порциями добавляют к 0,2 моля сухого диэтиламина в двукратном объеме безводного эфира при охлаждении смеси в токе воды. После стояния в течение 2—3 ч

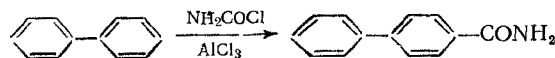
образовавшийся осадок хлоргидрата диэтиламина отфильтровывают. Фильтрат после удаления эфира перегоняют на колонке Вигре, получая диэтиламид (выход 80%) с т. кип. 77—79 °C/0,6 мм [19].

1. Henbest H. B., Thomas A., J. Chem. Soc., 1957, 3032.
2. Cavé A. et al., Tetrahedron, 23, 4691 (1967).
3. Fenton D. M., пат. США 3385891 [С. А., 70, 295 (Jan. 6, 1969)].
4. Davis G. T., Rosenblatt D. H., Tetrahedron Letters, 1968, 4085.
5. Henbest H. B. et al., J. Chem. Soc., 1960, 3559.
6. Пулл Е., Мак-Элвен С., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 333.
7. Кармак М., Шпильман М. А., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 88.
8. Cavalieri L. et al., J. Am. Chem. Soc., 67, 1783 (1945).
9. Carmack M., DeTar D. F., J. Am. Chem. Soc., 68, 2029 (1946).
10. King J. A., McMillan F. H., J. Am. Chem. Soc., 68, 1369 (1946).
11. Gerry R. T., Brown E. V., J. Am. Chem. Soc., 75, 740 (1953).
12. Fieser L. F., Kilmer G. W., J. Am. Chem. Soc., 62, 1354 (1940); Bachmann W. E., Sheehan J. C., ibid., 62, 2687 (1940).
13. DeTar D. F., Carmack M., J. Am. Chem. Soc., 68, 2025 (1946).
14. Schwenk E., Bloch E., J. Am. Chem. Soc., 64, 3051 (1942).
15. Крам Д., Хэммонд Дж., Органическая химия, изд-во «Мир», М., 1964, стр. 481.
16. Dauben W. G., Rogan J. B., J. Am. Chem. Soc., 78, 4135 (1956); Harkin J. M., translation of Krauch H., Kunz W., Organic Name Reactions, John Wiley and Sons, New York, 1964, p. 488; Asinger F. et al., Angew. Chem., 75, 1050 (1963).
17. Кармак М., Де Тар Д., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 101.
18. Бахман У., Кармак М., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 99.
19. Raulet C., Levas E., Bull. Soc. Chim. France, 1963, 2139.

Г. СИНТЕЗЫ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ТИПА

1. ИЗ УГЛЕВОДОРОДОВ И ХЛОРАНГИДРИДОВ КАРБАМИНОВЫХ КИСЛОТ (РЕАКЦИЯ ФРИДЕЛЯ — КРАФТСА)

Опубликован обзор [1], посвященный этому методу синтеза. Он находит применение главным образом для получения моно- или диамидов из полиароматических углеводородов [2, 3].



Выходы продуктов ароматического ряда колеблются от 37 до 95%. Амиды используют в качестве промежуточных соединений при синтезе карбоновых кислот и альдегидов.

Хлорангидрид карбаминовой кислоты — довольно нестабильное соединение, но его комплекс с хлористым алюминием можно хранить неопределенно долгое время и применять для ацилирования.

а) Получение амида дифенил-4-карбоновой кислоты. 220 г хлорангидрида карбаминовой кислоты и 370 г хлористого алюминия в 800 мл бензола смешивают при охлаждении и вводят 308 г дифенила.

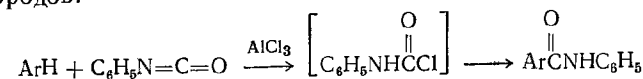
Смесь нагревают при перемешивании до 50 °C, при этом начинается выделение хлористого водорода. Температуру за 2—3 ч поднимают до 70 °C и затем еще за 2 ч до 80 °C. Амид осаждают добавлением ледяной воды. Бензол и непрореагировавший дифенил удаляют с паром; последующее промывание и высушивание дают 330 г (90% в расчете на израсходованный дифенил) амида с т. пл. 222—223 °C [2].

б) Другие примеры. 1) N-Метиланилид 2,5-диметилбензойной кислоты (62% из *n*-ксилола, хлорангидрида N-метил-N-фенилкарбаминовой кислоты и хлористого алюминия) [3].

2) N,N-Дифенил-3,4-диметоксибензамид (65% из вератрола, хлорангидрида дифенилкарбаминовой кислоты и хлористого алюминия в дихлорэтане) [4].

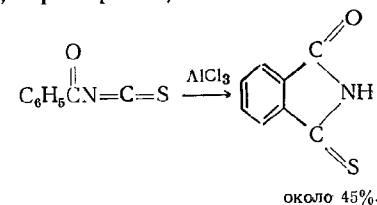
2. ИЗ УГЛЕВОДОРОДОВ И ФЕНИЛИЗОЦИАНАТОВ

Исследованиями в этой малоизученной, но многообещающей области было установлено, что ароматические углеводороды и эфиры реагируют с фенилизоцианатом в присутствии хлористого алюминия с образованием амидов [5]; этот метод был с успехом применен одним из авторов этой книги для идентификации ароматических углеводородов.

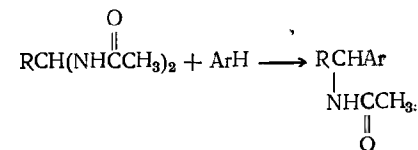


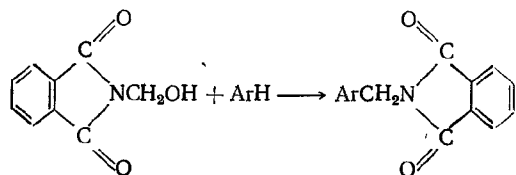
Фенолы превращаются в карбаматы [6], однако эфиры фенолов дают алкоксибензанилид.

Подобным образом в условиях реакции Фриделя — Крафтса ароилизотиоцианаты образуют тиоимиды (гл. 13 «Карбоновые кислоты», разд. Е.1, пример б.5)



3. ИЗ АМИДОПРОИЗВОДНЫХ АЛЬДЕГИДОВ



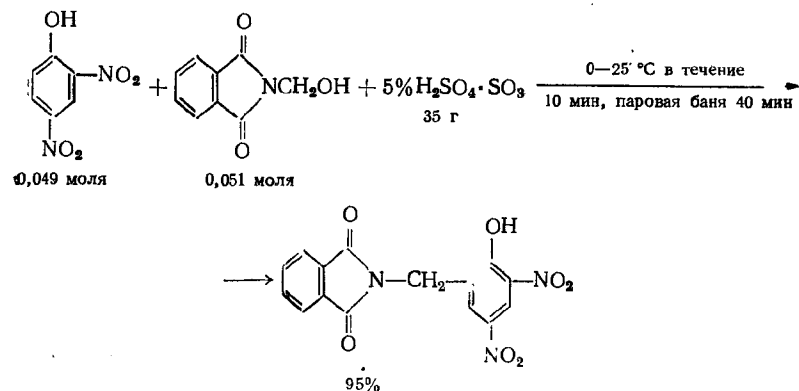


(получение см. в разд. Д.2, пример а).

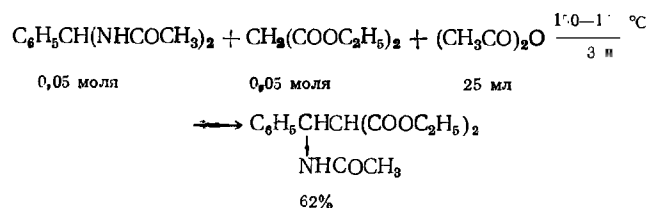
Опубликован обзор, посвященный этим реакциям и способам получения реагентов [7] (гл. 8 «Амины», разд. Г.3, включая пример 6.6). Поскольку электрофильный реагент представляет собой слабый атакующий агент, ароматическое ядро ArH для получения лучших выходов должно быть активировано окси- или аминогруппами; кроме того, ароматическое кольцо можно заменить на алифатические енольные соединения (пример 6).

Амидопроизводные альдегидов никоим образом не сводятся к изображенным выше типам, они очень различны по своей природе [7]

а) Получение N-(2-окси-3,5-динитробензил)фталимида [7]

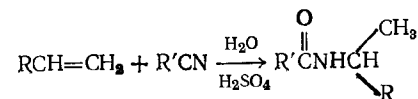


б) Получение диэтилового эфира α -ацетамидобензойной кислоты [7]



1. ИЗ АЛКЕНОВ И НИТРИЛОВ (РЕАКЦИЯ РИТТЕРА)

Олефины, которые могут образовывать ионы карбония в серной кислоте, способны алкилировать нитрилы



При этой реакции, которой посвящен обзор [7a], важно, чтобы генерируемые ионы карбония были достаточно стабильны, поскольку нитрильная группа — плохая ловушка для ионов карбония. Так, спирты (особенно третичные, некоторые вторичные, а также бензиловый и аллиловый), несопряженные ненасыщенные кислоты, галогенолефины, бициклические олефины и ненасыщенные кетоны (с низким выходом) присоединяются к нитрилам [8, 9]. Цианистый водород, генерируемый *in situ* с олефинами или другими источниками ионов карбония, превращается в N-алкилформамиды. Из алкенов — метилкротонат и малеиновая кислота, а из нитрилов — динитрил щавелевой кислоты и фенилацетонитрил, по-видимому, не вступают в реакцию. С подходящими полифункциональными спиртами или нитрилами по реакции Риттера можно получать гетероциклические соединения [10].

Хотя алкилирование амидов по реакции Риттера не изучено достаточно подробно, обнаружен пример аномального алкилирования (пример 6.2). Наконец, реакцию Риттера и введение оксиметильной группы можно проводить одновременно (пример 6.3). Выходы обычно хорошие.

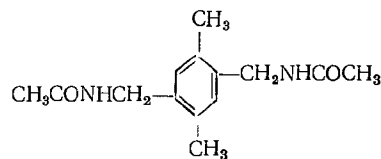
Другие примеры реакций алкилирования нуклеофильной природы описаны в разд. Д.

а) Получение N-(1,1,3,3-тетраметилбутил)ацетамида. К перемешиваемому раствору 100 г концентрированной серной кислоты и 45 г ацетонитрила в 500 мл уксусной кислоты по каплям вводят 112 г диизобутилена, поддерживая температуру не выше 50 °C. Смесь оставляют на ночь, затем разбавляют, отфильтровывают твердое вещество, тщательно промывают и получают продукт с выходом 80% [11].

б) Другие примеры. 1) N-Формил- α, α -диметил- β -фенетиламин (65—70% из цианистого натрия, α, α -диметил- β -фенетилового спирта и серной кислоты в уксусной кислоте) [8].

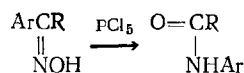
2) N-(2-Тетрагидропириил)бензамид (73% из эквимольной смеси бензамида и 2,3-дигидропирана в бензоле, к которому добавлено небольшое количество этилового эфира, насыщенного хлористым водородом) [12].

3) N,N'-Диацетил-2,5-диметил-1,4-диаминометилбензол [55% из 144 г параформальдегида, 1750 мл уксусной кислоты, 360 мл



серной кислоты и 214 г ацетонитрила, к смеси которых после затухания реакции добавляют 212 г *n*-ксилола; из фильтрата выделяют 21% N-(2,5-диметилбензил)ацетамида] [13].

5. ИЗ ОКСИМОВ (ПЕРЕГРУППИРОВКА БЕКМАНА) И ПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ



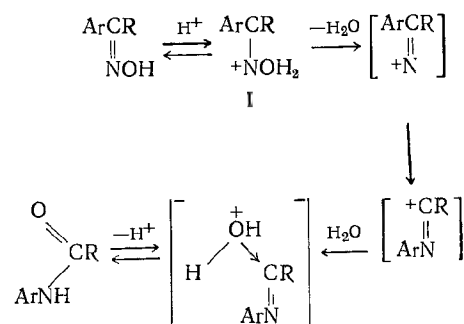
Немногие перегруппировки были изучены более подробно, чем перегруппировка Бекмана, которой посвящены недавно опубликованные обзоры [14, 15]. Хотя большая часть публикаций связана с вопросами механизма этой реакции и стереохимической конфигурации применяемых оксимов, в ряде случаев предложены методы, представляющие препаративную ценность, например синтез ϵ -капролактама (примеры а и б.1) или некоторых ароматических аминов, таких, как 1-, 2-, 3- и 9-ацетаминифенантроны [16, 17].

Обычно при перегруппировке кетоксимов применяются серная кислота, пятихлористый фосфор в эфире и хлористый водород в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида (смесь Бекмана) [14], хотя недавно было показано, что полифосфорная кислота дает превосходные выходы и более определенные продукты [18—20]. Кроме того, при образовании водорастворимых амидов определенные преимущества предоставляет применение ангидрида трифторуксусной кислоты [21].

Бензолсульфонилные эфиры (и другие эфиры) оксимов подвергаются перегруппировке в нейтральных или щелочных водных растворах — обстоятельство, которое иногда дает определенные преимущества [22, 23].

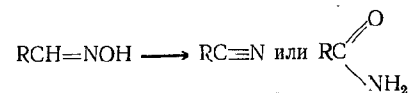
Первой стадией перегруппировки, по-видимому, является обратимое протонирование оксима кислотным реагентом с образованием соединения I, потеря воды которым вызывает перегруппировку по

схеме:



Хорошо известно, что электронодефицитный атом азота атакует группу, находящуюся в *анти*-положении к первоначально присутствующей гидроксильной группе. Таким образом, *син*- и *анти*-формы одного и того же оксима способны давать два различных амида. Однако экспериментально этого редко удается достигнуть. Ацилфеноны (ArCOR) почти всегда дают только один оксим (в котором арильная группа находится в *анти*-положении к гидроксилу), а в случае большинства алифатических асимметричных кетонов образуются смеси *анти*- и *син*-оксимов, которые невозможно разделить даже газовой хроматографией. Более того, в ряду несимметричных оксимов бензофенона, представляющих наилучшие возможности для разделения *син*- и *анти*-форм, в условиях перегруппировки может наблюдаться равновесие *син*- и *анти*-форм — процесс, в результате которого образуется смесь амидов или амид, соответствующий более стабильному оксиму. Пятихлористый фосфор в эфире при низкой температуре, по-видимому, наилучший реагент для предотвращения изомеризации [24].

Перегруппировка Бекмана происходит также и с альдоксимами; в этом случае образуются либо нитрил, либо амид

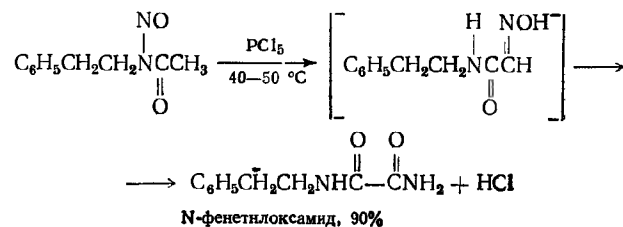


В качестве катализаторов используются медь, никель Ренея, трехфтористый бор, трифторуксусная кислота, пятихлористый фосфор и серная кислота [25]. Недавно предложенный катализатор, ацетат никеля в гомогенной смеси, по-видимому, является наилучшим [26].

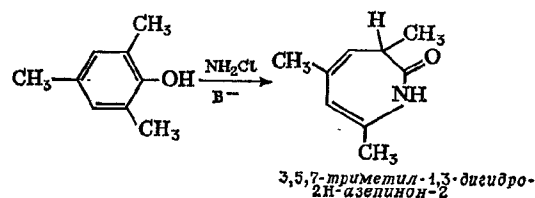
Кетимины [27], гидразоны и семикарбазоны [28] также подвергаются перегруппировке Бекмана. Для первых в качестве реагента используют надуксусную кислоту, а для остальных двух типов предпочтительным реагентом является 90%-ная серная кислота, содер-

жащая 1,5 экв нитрита натрия. Выходы из этих различных производных альдегидов и кетонов иногда бывают высокие.

В литературе описаны некоторые довольно необычные перегруппировки, близкие к бекмановской или, по крайней мере, к перегруппировкам, включающим групп-дефицитные атомы азота. Например, N-нитрозоацетамиды способны образовывать оксамиды (пример 6.5):



Нитрен (:NH) может внедряться в некоторые фенолы с образованием амидов (пример 6.6)



а) Получение ϵ -капролактама [89% из 250 мл 95%-ной серной кислоты, к которой очень осторожно порциями по 20—30 г добавляют 226 г оксима циклогексанона; смесь выдерживают при 60 °С в течение 90 ч (Внимание! При температуре около 70 °С происходит бурная экзотермическая реакция); затем смесь охлаждают и нейтрализуют гидроокисью аммония] [18, 29].

б) Другие примеры. 1) ϵ -Капролактама. Этот метод требует меньшей затраты времени, чем описанный в примере а, но дает продукт более низкого качества (88% при добавлении оксима циклогексанона в горячую серную кислоту, диспергированную в смеси бензола и хлорбензола; тепло, выделяющееся при реакции, вызывает кипение растворителя, который возвращается в реакционную смесь при помощи обратного холодильника) [30].

2) Ацетанилид (87% из оксима ацетофенона и полифосфорной кислоты) [18].

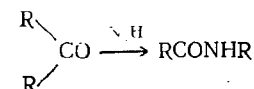
3) *n*-Диметиламинобензамид (95% из *n*-диметиламинобензальдоксима, изомеризующегося при действии тетрагидрата ацетат никеля в ксилоле, содержащем небольшое количество пиперидина) [26].

4) Бензамид (75—100% из бензальдоксима с никелем Ренея) [31].

5) *N*-Фенетилоксамид (90% из *N*-нитрозо-*N*-ацетил-2-фенилэтиламина и пятихлористого фосфора при 40—50 °С до прекращения выделения хлористого водорода) [32].

6) 3,5,7-Триметил-1,3-дигидро-2Н-азепинон-2 (50—55% при добавлении по каплям охлажденного до —70 °С эфирного раствора хлорамин к хорошо перемешиваемому раствору 2,4,6-триметилфенолята натрия в избытке 2,4,6-триметилфенола при 120—150 °С) [33].

6. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И АЗОТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ИЗ АЛКЕНОВ (РЕАКЦИЯ ШМИДТА)



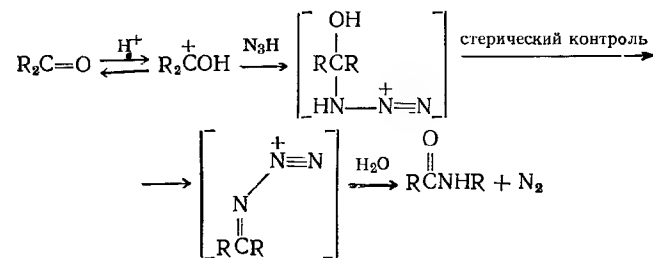
Кислоты при обработке азотоводородной кислотой дают амины (гл. 8 «Амины», разд. В.4), альдегиды, образуют нитрилы и формильные производные аминов, а кетоны — амиды. Опубликован обзор [34] по этому синтезу, известному как реакция Шмидта. Хотя основное применение этого метода заключается в получении аминов из карбоновых кислот, до некоторой степени он находит применение и в превращениях карбонильных соединений, особенно кетонов, в амиды. При использовании циклических кетонов типа пиперидинов-4 происходит увеличение размера цикла с образованием гомопиперазинов-5 [35].

Для синтеза необходимы кетон, азотоводородная кислота (из-за ее высокой токсичности следует работать только в хорошо вентилируемом вытяжном шкафу) и катализатор. Применяют низкую температуру; в качестве растворителей обычно используют бензол или хлороформ. Из большого разнообразия возможных катализаторов наиболее часто употребляются, по-видимому, серная и соляная кислоты, хотя недавно было показано, что превосходные выходы можно получить с полифосфорной кислотой в качестве растворителя и катализатора [36]. Азотоводородная кислота может применяться как таковая или ее можно получать *in situ* из азид натрия в кислой среде. Используют различные способы добавления [34].

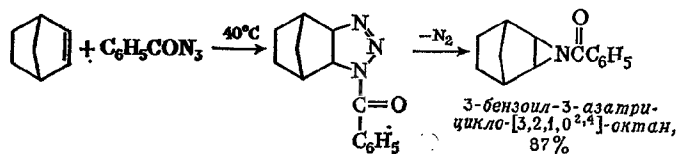
Для алифатических кетонов растворителем и предпочтительным катализатором является концентрированная соляная кислота. В случае нерастворимых алифатических кетонов хорошие результаты получают с хлористым водородом в спирте или диоксане. С менее основными арилалкикетонами превосходные результаты достигаются с трихлоруксусной кислотой в качестве катализатора. Для еще менее основных диарилкетонов предпочтительно использование серной кислоты; 2 моля этого катализатора с 1 молем кетона в трихлоруксусной кислоте дают гомогенную реакционную смесь и снижают вероятность сульфирования [37]. При этом синтезе выходы самые различные.

В случае несимметричных кетонов, если правилен принятый механизм, возможно образование двух диазокетиминных ионов — в *син*- и *анти*-конфигурации. Они должны приводить к двум различным амидам, если *анти*-смещение, связанное с перегруппировкой Бекмана, действительно происходит. Попытки определить миграционную способность групп путем определения относительных количеств изомерных амидов показали, что, как правило, предпочтительно мигрируют от карбонила к азоту наиболее громоздкие по объему группы [38, 39], хотя *о*-замещенные арилкетонны, по-видимому, представляют собой исключение [40].

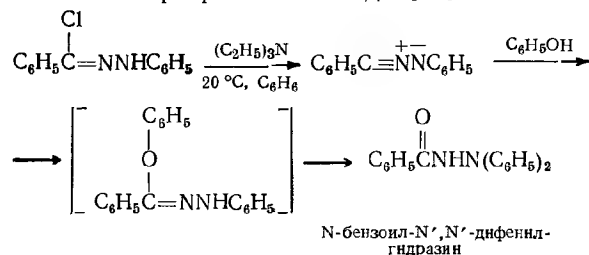
Реакция протекает с участием электронодефицитного атома азота, что является общим для перегруппировок этого типа [37, 41]



Ацилазиды служат потенциальным источником амидов. Они реагируют с олефинами с образованием пиразолинов, спонтанно распадающихся до азиридинов [42]

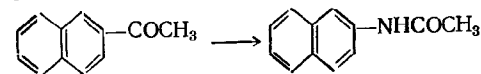


Подобным, весьма необычным образом реакционноспособные нитрилимины можно превратить в амиды [42]



а) Получение β-ацетонафталида. К 1,70 г β-ацетонафта в 15 г трихлоруксусной кислоты при 60 °С добавляют 1,0 г порошкообраз-

ного азида натрия. Смесь периодически перемешивают в течение 4 ч

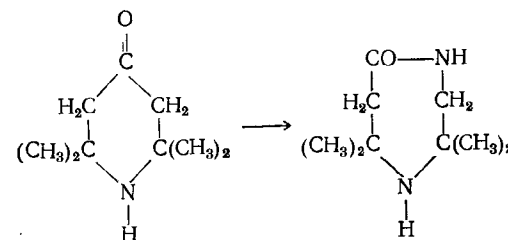


при той же температуре и затем обрабатывают 75 мл воды и подщелачивают 10 мл гидроокиси аммония. Образовавшийся белый продукт выделяют, промывают его водой и теплым петролевым эфиром и получают 1,75 г (95%) продукта с т. пл. 125—130 °С. После перекристаллизации из водного спирта т. пл. 132—134 °С [37].

б) Другие примеры. 1) *Ацетанилид* (90% из ацетофенона и азотоводородной кислоты в бензоле в присутствии серной кислоты) [39]; см. также [36].

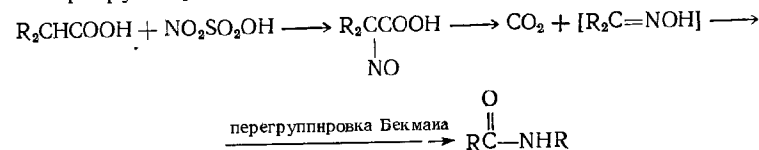
2) *Бензанилид* (99% из бензофенона, азиды натрия и полифосфорной кислоты) [36].

3) *2,2,7,7-Тетраметилгомопиперазинон-5* (88% из моногидрата 2,2,6,6-тетраметилпиперидона-4, азиды натрия и концентрированной серной кислоты в хлороформе) [35].

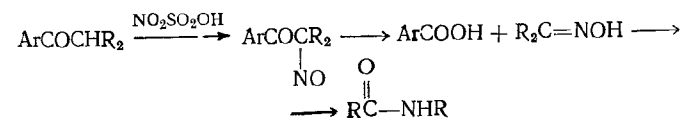


7. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ИЛИ АРИЛАЛКИЛКЕТОНОВ И НИТРОЗИЛСЕРНОЙ КИСЛОТЫ

Эта реакция протекает иначе, чем реакция Шмидта (разд. Г.6) или перегруппировка Бекмана (разд. Г.5) [43].



или



Фактически этот синтез представляет собой расщепление кислоты или кетона. Наибольшее применение он находит при получении цик-

лических амидов (пример а). Аналогичной реакцией является образование ϵ -капролактама (60%) из циклогексанкарбоновой, азотной и серной кислот в жидком сернистом ангидриде [44].

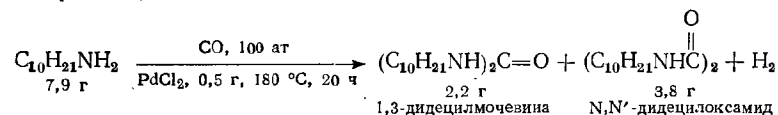
а) Получение лауролактама (88,5% из циклодеканкарбоновой кислоты, которая нитрозируется эквимольным количеством нитрозилсерной кислоты в 15—30%-ном олеуме при 65—70 °C в хлороформе) [45].

б) Получение N-бутиламида валериановой кислоты (50% из 1 моля дибутилуксусной кислоты в 100 мл циклогексана при 80 °C, к которой в течение 1 ч по каплям добавляют смесь 1 моля нитрозилсерной кислоты, 1 моля H_2SO_4 и 1 моля SO_3 с последующим нагреванием в течение еще 15 мин) [46].

8. ИЗ КАРБОНИЛОВ МЕТАЛЛОВ

Карбонилы металлов, например $Mn_2(CO)_{10}$ или $Co_2(CO)_8$, реагируют с аминами под давлением, образуя смесь формамидов и производных мочевины [47].

Хлористый палладий, окись углерода и амины также образуют смесь производных мочевины и оксамида [48]



а) Получение N,N-диэтиламида акриловой кислоты (66% из водного раствора диэтиламина, цианида никеля, гидрохинона, окиси углерода и ацетилена при давлении 25 ат в течение 25 ч) [49].

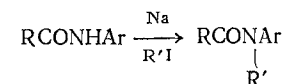
1. Olah G. A., Olah J. A., in Olah G. A., «Friedel-Crafts and Related Reactions», Vol. 3, Interscience Publishers, New York, 1964, Pt. 2, p. 1262.
2. Hopff H., Ohlinger H., Angew. Chem., **61**, 183 (1949).
3. Weygand F., Mitgau R., Chem. Ber., **88**, 301 (1955).
4. Wilshire J. F. K., Australian J. Chem., **20**, 575 (1967).
5. Leuckart R., J. Prakt. Chem., (2), **41**, 301 (1890).
6. McKinley J. B. et al., Ind. Eng. Chem., Anal. Ed., **16**, 304 (1944); French H. E., Wirtel A. F., J. Am. Chem. Soc., **48**, 1736 (1926).
7. Цайгс Г., Мартин В., Органические реакции, изд-во «Мир», М., сб. 14, стр. 65.
- 7а. Krimen L. J., Cota D. J., Org. Reactions, **11**, 213 (1969).
8. Ritter J. J., Kalish J., Org. Syn., **44**, 44 (1964).
9. Scheuer P. J. et al., J. Org. Chem., **22**, 674 (1957).
10. Johnson F., Madrónero R., in Katritzky A. R., Boulton A. J., «Advances in Heterocyclic Chemistry», Vol. 6, Academic Press, New York, 1966, p. 95.
11. Ritter J. J., Minieri P. P., J. Am. Chem. Soc., **70**, 4045 (1948).
12. Speziale A. J. et al., J. Org. Chem., **26**, 4311 (1961).
13. Parris C. L., Christenson R. M., J. Org. Chem., **25**, 1888 (1960).
14. Донарума Л. Г., Хельм В. З., Органические реакции, изд-во «Мир», М., 1965, сб. 11, стр. 7.

15. Smith P. A. S., in de Mayo P., «Molecular Rearrangements», Interscience Publishers, New York, 1963, Pt. 1, Chap. 8.
16. Bachmann W. E., Boatner C. H., J. Am. Chem. Soc., **58**, 2097 (1936).
17. Mosettig E., Krueger J. W., J. Org. Chem., **3**, 317 (1938).
18. Horning E. C., Stromberg V. L., J. Am. Chem. Soc., **74**, 2680 (1952).
19. Conley R. T., Annis M. C., J. Org. Chem., **27**, 1961 (1962).
20. Hill R. K., Chortyk O. T., J. Am. Chem. Soc., **84**, 1064 (1962).
21. Emmons W. D., J. Am. Chem. Soc., **79**, 6522 (1957).
22. [14], стр. 46.
23. Heldt W. Z., J. Org. Chem., **26**, 1695 (1961).
24. [14], стр. 55.
25. [14], стр. 43.
26. Field L. et al., J. Am. Chem. Soc., **83**, 1983 (1961).
27. Hauser C. R., Hoffenberg D. S., J. Am. Chem. Soc., **77**, 4885 (1955).
28. Pearson D. E. et al., J. Am. Chem. Soc., **75**, 5905 (1953).
29. Pearson D. E. et al., J. Org. Chem., **19**, 1815 (1954); Марвелл К., Элк Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 304.
30. Pearson D. E. et al., J. Org. Chem., **19**, 1815 (1954).
31. Paul R., Compt. Rend., **204**, 363 (1937); Bull. Soc. Chim. France, **1937**, 1115.
32. Murakami M. et al., J. Am. Chem. Soc., **83**, 2002 (1961).
33. Paquette L. A., J. Am. Chem. Soc., **84**, 4987 (1962); Theilacker W., Ebke K., Angew. Chem., **75**, 208 (1963).
34. Вольф Г., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 293.
35. Dickerman S. C., Lindwall H. G., J. Org. Chem., **14**, 530 (1949).
36. Conley R. T., J. Org. Chem., **23**, 1330 (1958).
37. Smith P. A. S., J. Am. Chem. Soc., **70**, 320 (1948).
38. Smith P. A. S., Horowitz J. P., J. Am. Chem. Soc., **72**, 3718 (1950).
39. Sanford J. K. et al., J. Am. Chem. Soc., **67**, 1941 (1945).
40. Smith P. A. S., J. Am. Chem. Soc., **76**, 431 (1954).
41. Newman M. S., Gildenhorn H., J. Am. Chem. Soc., **70**, 317 (1948).
42. Huisgen R., in Smith P. A. S., «Open-Chain Nitrogen Compounds», Vol. 2, W. A. Benjamin, Inc., New York, 1966, Chap. 10.
43. Ogata Y. et al., J. Am. Chem. Soc., **85**, 3649 (1963).
44. Tokura N. et al., Bull. Soc. Chem. Japan, **38**, 849 (1965).
45. Ziegenbein W., Lang W., Angew. Chem., Intern. Ed. Engl., **2**, 149 (1963).
46. Smeykal K. et al., J. Prakt. Chem., **30**, 126 (1965).
47. Calderazzo F., Inorg. Chem., **4**, 293 (1965).
48. Tsuji J., Iwamoto N., Chem. Commun., **1966**, 380.
49. Reppe W., Ann. Chem., **582**, 33 (1953).

Д. СИНТЕЗЫ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ТИПА

Эти методы включают алкилирование (разд. Д.1), оксиалкилирование (разд. Д.2) амидов или имидов, 1,4-присоединение аминов к α,β -ненасыщенным соединениям (разд. Д.3), присоединение реактивов Гриньяра к изоцианатам и ненасыщенным амидам (разд. Д.4) и расщепление кетонов амидами (разд. Д.5).

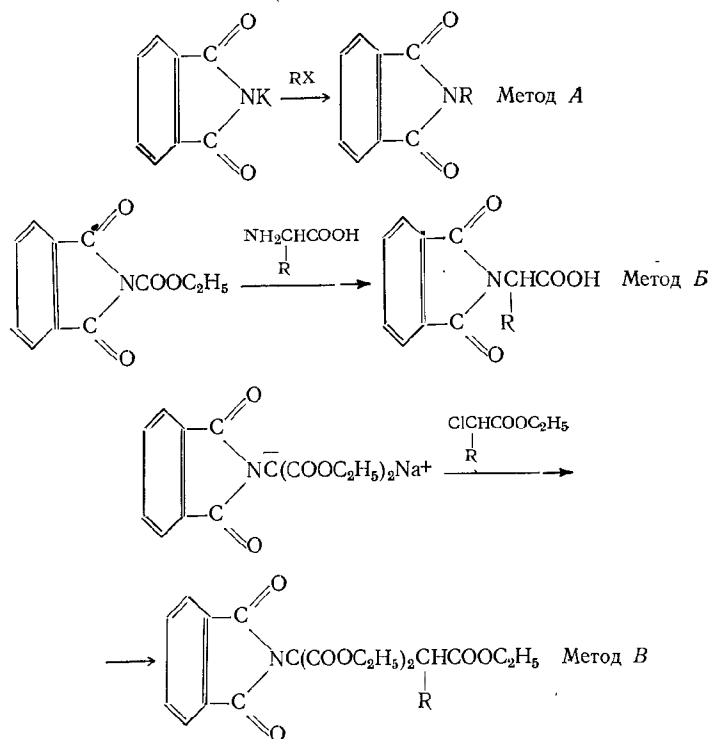
1. ИЗ АМИДОВ ИЛИ ИМИДОВ АЛКИЛИРОВАНИЕМ



Амиды получают из N-монозамещенных амидов обработкой натриевой соли иодистым метилом или диметилсульфатом [1, 2]. Нат-

риевую соль можно получить с помощью металлического натрия или гидрида натрия. Выходы в ряду N-монозамещенных амидов колеблются от 53 до 89%.

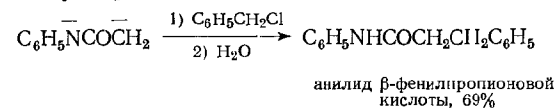
Об алкилировании иминов см. синтез аминов по Габриэлю (гл. 8, разд. Б.2).



Для синтеза замещенных фталимидов разработано три метода А, Б и В. Метод А представляет собой синтез Габриэля, в котором калиевая соль может алкилироваться алкилгалогенидом. Недавно по этому методу были получены выходы 89% и выше при использовании в качестве растворителя диметилформамида, в котором фталимид калия заметно растворим [3]. Метод Б позволяет синтезировать фталоиламинокислоты в мягких условиях с выходами в пределах 65—95% [4]. По этому методу фталимид калия превращается в N-карбэтоксифталимид с помощью этилхлоркарбоната в диметилформамиде; фталимид дает тот же продукт при обработке триэтиламинном и этилхлоркарбонатом в диметилформамиде. На конечной стадии этого метода не происходит исчезновения оптической активности аминокислот. По методу В фталимид калия превращается в

диэтилфталимидомалонат натрия с помощью этилброммалоната [5] и натрия [6], а натриевую соль затем обрабатывают хлорэфиром [7].

Недавно с помощью бутиллития в смеси эфир — гексан был получен дианион ацетанилида, и таким образом скорее протекает алкилирование углерода, чем азота [8].



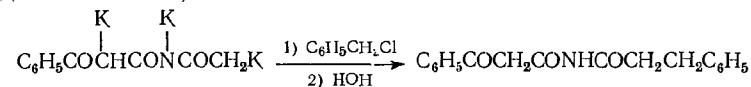
а) Получение N-ацетил-N-метил-*п*-анизидина. К 1,4 г гидрида натрия в 50 мл сухого ксилола добавляют 8,3 г N-ацетил-*п*-анизидина в 200 мл кипящего ксилола и смесь кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 20 ч в атмосфере азота. После охлаждения обратный холодильник заменяют конденсатором, охлаждаемым смесью сухого льда с ацетоном, и вводят 20 г иодистого метила, после чего смесь кипятят еще 8 ч. Из фильтрата и промывной жидкости (50 мл сухого бензола) после перегонки получают 8,0 г продукта с т. кип. 137—140 °C/3,5 мм, т. пл. 50—56 °C. Перекристаллизация из лигроина (т. кип. 90—120 °C) дает 7,3 г (80%) замещенного амида с т. пл. 57—59 °C [2].

б) Получение фталоилглицина. К 30 мл воды добавляют 1,5 г глицина, 5,75 г декагидрата карбоната натрия и 4,5 г N-карбэтоксифталимида и смесь перемешивают около 15 мин. Фильтрованием с последующим подкислением фильтрата отделяют фталоилглицин. После кристаллизации из воды и высушивания получают 3,72 г (90,5%) продукта с т. пл. 191 °C [4].

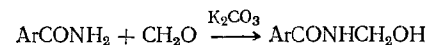
в) Другие примеры. 1) Фталимидоацетофенон (92% из фталимида калия и бромистого фенацила в диметилформамиде) [3].

2) Триэтиловый эфир α-фталимидо-α,α,β-этантрикарбоновой кислоты (95—99% из диэтилфталимидомалоната натрия и этилхлор-ацетата) [7].

3) N-(β-Фенилпропионил)-α-бензоилацетамид (69% из трикалиевой соли N-ацетил-α-бензоилацетамида и хлористого бензила в жидком аммиаке) [9].



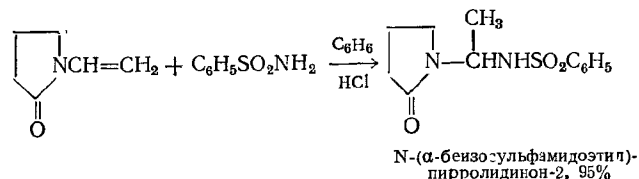
2. ИЗ АМИДОВ ИЛИ ИМИДОВ ОКСИАЛКИЛИРОВАНИЕМ



В мягких условиях в нейтральной или щелочной среде формальдегид конденсируется с амидами или имидами с образованием N-оксиметильных производных [10, 11] с хорошими выходами, но большинство высших альдегидов претерпевают дальнейшую конденса-

цию до алкилидендиациламидов $RCH(NHCOR')_2$ [12]. Значительное число оксиметильных производных было описано Айнхорном [13]; одно из них было окислено до формамида.

Алкилирование амидов можно проводить ацетальдегидом (пример в); таким образом осуществлено алкилирование N-виниламидов [14]



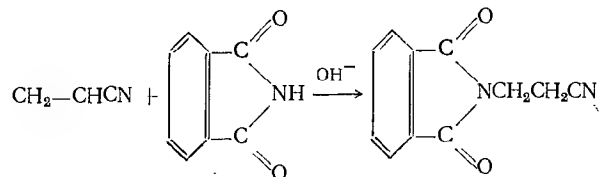
Протекание алкилирования является весьма характерным для соединений с подвижными атомами водорода.

а) **Получение N-оксиметилфталимида.** Смесь 511 г фталимида, 260 мл 40%-ного формалина и 1750 мл воды кипятят с обратным холодильником до получения прозрачного раствора (5 мин при температуре кипения). Смесь оставляют охлаждаться на ночь и получают 594 г (96%) N-оксиметилфталимида с т. пл. 137—141 °С. Перекристаллизация из спирта дает 94% продукта с той же температурой плавления [10].

б) **Получение N-оксиметилфенилацетамида** (51 г из 50 г фенилацетамида и формальдегида в присутствии карбоната калия) [11].

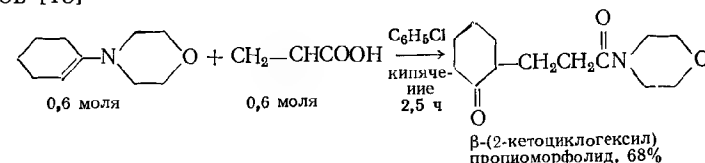
в) **Получение этилиден-бис-ацетамида** (60% из ацетальдегида, ацетамида и каталитических количеств 60%-ной хлорной кислоты, нагреваемых в течение 1 ч) [15].

3. ИЗ ИМИДОВ ИЛИ АМИНОВ И АЛКЕНОВ С ЭЛЕКТРОНОАКЦЕПТОРНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ



Замещенные фталимиды образуются при присоединении таких алкенов, как акрилонитрил или 2-винилпиридин, к фтал-имиду в присутствии гидроокиси триметилбензиламмония (тритон В) [16, 17]. С акрилонитрилом выходы были количественными, а с 2-винилпиридином — 75%. β-Фталимидопропионитрил получается в качестве промежуточного соединения при синтезе β-аланина.

Енамины алкилируют ненасыщенные кислоты с образованием амидов [18]

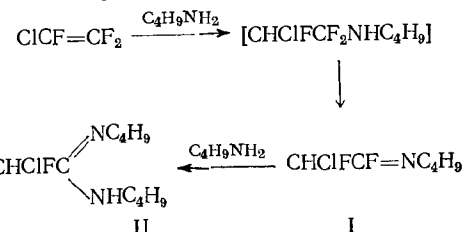


Перфторолефины присоединяются к аминам



Этот синтез, представляющий интерес в связи с получением фторированных амидов, можно осуществлять в одну или две стадии. В одностадийном процессе амин, буру и тетрафторэтилен нагревают под давлением при 130 °С; выходы продуктов из четырех аминов (анилина, N-метиланилина, бутиламина и дибутиламина) колеблются от 51 до 90% [19]. В отсутствие буры из диэтиламина промежуточно образуется N-(1,1,2,2-тетрафторэтил)диэтиламин с выходом 80,5% [20].

С хлортрифторэтиленом реакция присоединения менее специфична [21]. n-Бутиламин дает N-n-бутил-α-хлор-α-фторацетимидилфторид (I) и N,N'-ди-n-бутил-α-хлор-α-фторацетамидин (II), но с анилином получается только амидин. Любой из этих продуктов можно гидролизовать до галогенированного амида. В случае вторичных ами-



нов, например диэтиламина, из смеси двух компонентов был выделен простой продукт присоединения при проведении реакции в автоклаве при комнатной температуре. Он количественно гидролизуеться в амид. Диариламины не присоединяются к хлортрифторэтилену.

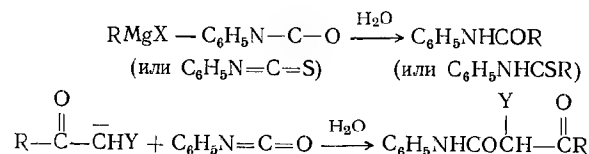
а) **Получение нитрила β-фталимидопропионовой кислоты.** Смесь 29,4 г фталимида и 100 мл акрилонитрила кипятят с обратным холодильником и через 10 мин непосредственно в реакционную смесь вводят 2,5 мл 40%-ного раствора гидроокиси триметилбензиламмония (тритон В). Кипячение продолжают еще 10 мин и, если фтал-имид еще не полностью перешел в раствор, добавляют несколько капель катализатора и кипятят еще 5—10 мин. После удаления избытка акрилонитрила на паровой бане под вакуумом остаток β-фталими-

допропионитрила весит 40 г, что соответствует количественному выходу. После перекристаллизации из спирта или воды продукт имеет т. пл. 154–155,5 °C [16].

б) Получение дифторацетанилида. В трубку из нержавеющей стали помещают 93 г свежеперегнанного анилина и 15 г декагидрата буры. После продувания азотом трубку закрывают, охлаждают смесью ацетона с сухим льдом и конденсируют в нее 50 г тетрафторэтилена. Смесью нагревают при 130 °C при встряхивании в течение 8 ч, полученный продукт после промывания насыщенным раствором карбоната калия высушивают над карбонатом калия, перегоняют и получают 61,6 г (71%) дифторацетанилида с т. кип. 90 °C/1 мм и 114 °C/5 мм и т. пл. 58 °C [19].

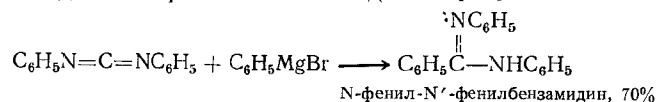
в) Получение N,N-диэтил-α-хлор-α-фторацетамида [количественный выход при гидролизе N-(2-хлор-1,1,2-трифторэтил)диэтиламина, полученного из хлортрифторэтилена и диэтиламина] [21].

4. ИЗ ИЗОЦИАНАТОВ И ПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИСОЕДИНЕНИЕМ РЕАКТИВОВ ГРИНЬЕРА ИЛИ КАРБАНИОНОВ

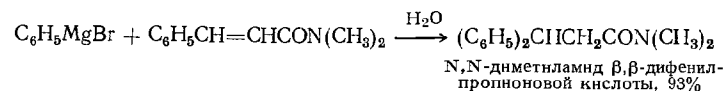


Первый метод был использован для идентификации алкил- и арилгалогенидов. Выходы очень хорошие [22]. Для получения N-замещенных амидов пропионовой кислоты из изоцианатов вместо реактива Гриньяра можно взять триэтилалюминий; выходы обычно в пределах 81–99% [23]. Область применения второго метода (присоединение карбанионов) полностью не очерчена, но в случае, когда Y - электроакцепторная группа, реакция, очевидно, возможна [24].

С этими реакциями сходно присоединение реактивов Гриньяра к карбодиимидам с образованием амидинов [25]



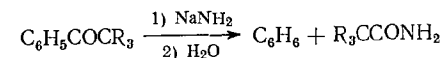
Сопряженные ненасыщенные амиды реагируют с реактивами Гриньяра следующим образом [26]:



а) Получение N-(α-фурил)амида пропионовой кислоты (89% из α-фурилизоцианата и этилмагнийбромида) [27].

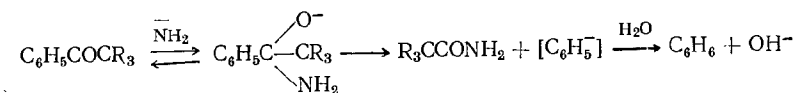
б) Получение α-бензоил-α-нитроацетанилида (83% из α-нитроацетофенона, фенилизоцианата и триметиламина в бензоле и эфире в течение 2 ч) [24].

5. ИЗ КЕТОНОВ РАСЩЕПЛЕНИЕМ АМИДОМ НАТРИЯ (РЕАКЦИЯ ХАЛЛЕРА — БАУЭРА)



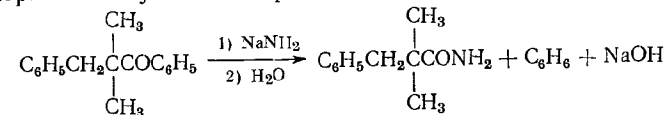
Этот синтез, которому посвящен обзор [28], представляет собой общую реакцию для диарилкетон, гексаалкилацетон и трет-алкиларилкетон. Хотя ценность его и ограничена, метод был использован для получения триалкилукусных кислот через триалкилацетофеноны и триалкилацетамиды [29]. Кетон расщепляется при кипячении с амидом натрия в углеводородных растворителях, например бензоле, толуоле или ксилоле. Результаты с высшими кетонами неудовлетворительны, если только две из алкильных групп не являются метильными [29, 30]. Для низших кетон выходы иногда составляют 80–90%.

Поскольку реакция Халлера — Бауэра ограничена неенолизируемыми кетонами, анион соединения с подвижным атомом водорода не образуется. Карбанион получается за счет присоединения аниона амида к кетону



а затем диссоциирует, давая амид и наиболее стабильный анион, которым в данном случае является фенил.

а) Получение амида α,α-диметил-β-фенилпропионовой кислоты (69% из 2,2-диметил-1,3-дифенилпропанона-1 нагреванием с амидом натрия в толуоле на паровой бане в течение 5 ч) [31].

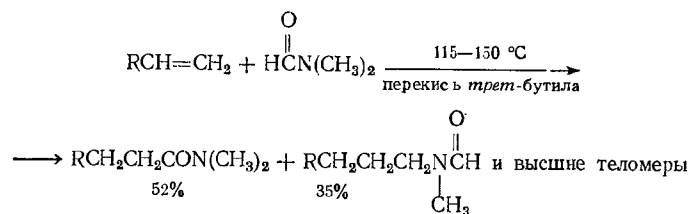


- Thielepape E., Chem. Ber., **68**, 751 (1935).
- Fones W. S., J. Org. Chem., **14**, 1099 (1949).
- Sheehan J. C., Bolhofer W. A., J. Am. Chem. Soc., **72**, 2786 (1950).
- Nefkens G. H. L., Nature, **185**, 309 (1960).
- Остерберг А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 558.
- Барджер Дж., Вейксельбаум Т., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 340.
- Дюнн М., Смарт Б., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 67.
- Gray R. L., Hauser C. R., J. Am. Chem. Soc., **89**, 1647 (1967).
- Wolfe J. J., Mao C.-L., J. Org. Chem. **32**, 1977 (1967).

10. Buc S. R., J. Am. Chem. Soc., **69**, 254 (1947).
11. Haworth R. D. et al., J. Chem. Soc., **1950**, 1493.
12. Цайгз Г., Мартин В., Органические реакции, изд-во «Мир», М., 1967, сб. 14, стр. 65.
13. Einhorn A., Ann. Chem., **361**, 113 (1908).
14. Hickner R. A. et al., J. Org. Chem., **32**, 729 (1967).
15. Yanaiharu N., Saito M., Chem. Pharm. Bull (Tokyo), **15**, 128 (1967) [С. А., **66**, 9778 (1967)].
16. Galat A., J. Am. Chem. Soc., **67**, 1414 (1945).
17. Kirchner F. K. et al., J. Org. Chem., **14**, 388 (1949).
18. Klemmensen P., Lawesson S.-O., Ark. Kemi, **26**, 317 (1967).
19. Coffman D. D. et al., J. Org. Chem., **14**, 747 (1949).
20. Яровенко Н. Н., Ракиша М. А., Шеманина В. Н., Васильева А. С., ЖОХ, **27**, 2246 (1957).
21. Prueit R. L. et al., J. Am. Chem. Soc., **72**, 3646 (1950).
22. Schwartz A. M., Johnson J. R., J. Am. Chem. Soc., **53**, 1063 (1931); Carlin R. B., Smith L. O., Jr., ibid., **69**, 2007 (1947).
23. Reinheckel H., Jahnke D., Chem. Ber., **97**, 2661 (1964).
24. Dornow A. et al., Ann. Chem., **594**, 191 (1955).
25. Busch M., Hobein R., Chem. Ber., **40**, 4296 (1907).
26. Gilbert G., J. Am. Chem. Soc., **77**, 4413 (1955).
27. Singleton H. M., Edwards W. R., Jr., J. Am. Chem. Soc., **60**, 540 (1938).
28. Bergstrom F. W., Fernelius W. C., Chem. Rev., **12**, 43 (1933); **20**, 413 (1937); Хэмлин К. Э., Уэстон А. У., Органические реакции, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 7.
29. Carter C. L., Slater S. N., J. Chem. Soc., **1946**, 130.
30. Вuu-Hoi N. P., Rec. Trav. Chim., **65**, 246 (1946).
31. [28], стр. 22.

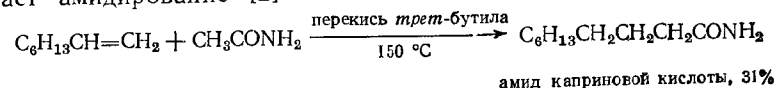
Е. СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Открытие того, что свободные радикалы типа $\cdot\text{CONH}_2$ или $\cdot\text{CH}_2\text{CONH}_2$ могут генерироваться фотохимически или из источников свободных радикалов, привело к некоторым интересным синтезам амидов. Эти свободные радикалы присоединяются в основном к олефинам, но могут принимать участие в реакциях замещения в ароматических углеводородах. Если в качестве катализатора применяют перекись *трет*-бутила, то реакция осложняется появлением более чем одного свободного радикала [1]



N-*трет*-Бутилформамид дает только один продукт $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CONHC}(\text{CH}_3)_3$, тогда как *N,N*-диметилацетамид образует $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$. Таким образом, в зависимости от того, какой реагент взят — *N*-*трет*-бутилформамид или *N,N*-диметил-

ацетамид, реакция будет селективно протекать как амидирование или аминокалкирование соответственно. Однако с ацетамидом протекает амидирование [2]

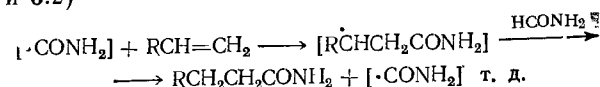


В отсутствие олефина из диметилформамида образуются разнообразные продукты [1]



Перекись окиси мезитила, по-видимому, превосходит перекись *трет*-бутила в инициировании реакций диметилформамида [3].

Формамидные свободные радикалы генерируются в результате отщепления водорода фотохимически активированным ацетоном; эти радикалы затем присоединяются к олефинам и аренам (примеры а, б.1 и б.2)



а) Получение амида каприловой кислоты. Смесь 0,5 г гептена-1, 40 г формамида, 35 мл *трет*-бутилового спирта и 5 мл ацетона в течение 45 мин освещают ртутной лампой высокого давления. Затем 10 равными порциями с интервалами по 45 мин добавляют раствор 4,4 г гептена, 10 мл *трет*-бутилового спирта и 7 мл ацетона и продолжают облучение еще 6 ч. Растворители удаляют перегонкой при атмосферном давлении, а формамид — при давлении 0,2 мм. Остаток растворяют в ацетоне, фильтруют для удаления следов оксамида; после отгонки растворителя и добавления воды получают амид каприловой кислоты с выходом 44% [4].

б) Другие примеры. 1) Амид норборнан-2-экзо-карбоновой кислоты (87% из норборнена, формамида, *трет*-бутилового спирта и ацетона, облученных как в примере а) [5].

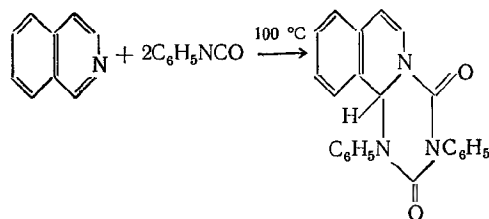
2) 1-Нафтамид (20% при облучении нафталина, формамида и ацетона; из бензола образуется 15% бензамида, а из толуола — 23% амида β-фенилпропионовой кислоты [6].

1. Friedman L. Shechter H., Tetrahedron Letters, **1961**, 238.
2. Gritter R. J., Woosley R. S., J. Chem. Soc., **1963**, 5544.
3. Rieche A. et al., Angew. Chem., **73**, 621 (1961); Z. Chem., **4**, 177 (1964).

4. Elad D., Rokach J., J. Org. Chem., **29**, 1855 (1964).
5. Elad D., Rokach J., J. Chem. Soc., **1965**, 800.
6. Elad D., Tetrahedron Letters, **1963**, 77.

Ж. ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ

С N-алкилимидами малеиновой кислоты проводили реакцию Дильса — Альдера [1]. В некоторых случаях амиды были получены также за счет 1,3- или 1,4-диполярного присоединения [2]. В работе [3] приведен интересный пример 1,4-диполярного присоединения



2,4-дикето-1,3-дифенил-1,3,4,11b-тетрагидро-
2H-симм-триазино-[2,1-a]-изохинолин, 70%

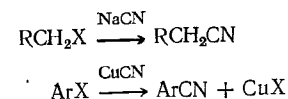
1. Клетцель М. С., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 4, стр. 7.
2. Huisgen R., Proc. Chem. Soc., **1961**, 357.
3. Huisgen R., Chem. Ber., **100**, 1107 (1967).

НИТРИЛЫ (ЦИАНИДЫ)

В обзорных работах [1] рассмотрены общие вопросы по синтезу нитрилов. Как классические реакции обмена алкилгалогенида с цианистым натрием, так и реакции обмена между арилгалогенидами и цианидом одновалентной меди были значительно усовершенствованы путем применения апротонных растворителей (разд. А.1). Эти методы, наряду с дегидратацией амидов (разд. В.1) и оксимов (разд. В.4), до сих пор остаются наиболее общими и надежными путями получения нитрилов. Относительно новым методом, особенно полезным для получения низкокипящих нитрилов (разд. В.5), является реакция обмена между нитрилом и карбоновой кислотой. Реакции присоединения, вероятно, следует прежде всего рассматривать как метод получения цианидных групп, связанных с *третичным* атомом углерода (разд. Г). Большая часть других методов не имеет такого общего характера. Однако они могут быть подходящими и даже незаменимыми при получении какого-либо конкретного нитрила из единственно доступного исходного соединения. Например, в гипотетическом случае, при необходимости получить адамантилцианид, имея в качестве исходного материала только адамантан, можно было бы провести галогенирование с последующим обменом с цианидом, либо прямое цианилирование или карбоксилирование с последующим амидированием и дегидратацией (разд. В.1).

А. ОБМЕННЫЕ РЕАКЦИИ

1. ИЗ ГАЛОГЕНИДОВ

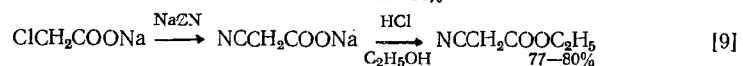
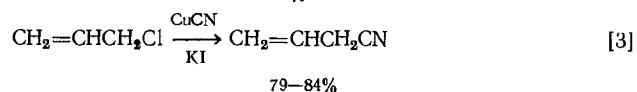
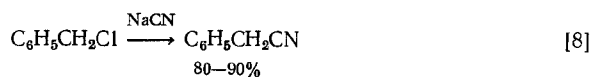
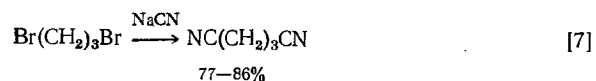
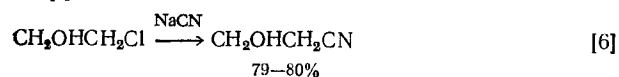


Алифатические галогениды

Этот синтез имеет ценность только для первичных или вторичных галогенидов, так как третичные галогениды, способные дегидрогалогенироваться, либо не образуют нитрилов, либо дают нитрилы с низкими выходами. Как отмечалось в гл. 4 «Спирты», разд. А.2, реакционная способность галогенид-ионов уменьшается в ряду

—I > —Br > —Cl. Так, выход нитрила, получаемого из первичного галогенида, можно повысить, добавляя промотор, например иодистый натрий, который по реакции обмена сначала превращает хлорид в иодид, реагирующий затем с цианидом металла [2] с образованием нитрила. Обычно в реакции с алкилгалогенидами используют цианистый натрий, хотя иногда его заменяют на калиевую или медную [3, 4] соль. Основные анионообменные смолы типа амберлит IRA 400 или дауэкс 21K после перевода в цианидную форму также применяются для этой цели [5].

Многие замещенные первичные алкилгалогениды можно превратить в нитрилы с выходами, обычно составляющими 75—90%. Ниже приведены типичные уравнения:



Важную роль имеет природа используемого в синтезе растворителя. Первоначально широко применялся этиловый спирт, но в нем реакция протекала медленно. Такие высококипящие растворители, как этиленгликоль [10], метилцеллозольв [11], тетрагидрофуруриловый спирт [12] и диметилформамид [11], хотя и приводят к некоторому улучшению синтеза, не являются полностью удовлетворительными, поскольку выходы продуктов из вторичных алкилгалогенидов низки, а из третичных галогенидов нитрилы не получаются совсем или образуются с низким выходом. В настоящее время наиболее подходящим растворителем считают диметилсульфоксид [13, 14]. В этом растворителе первичные алкилхлориды быстро реагируют с цианистым натрием, образуя нитрилы с превосходным выходом. Вторичные хлориды, например 2-хлорбутан и хлорциклопентан, реагируют примерно за 3 ч, давая соответствующие нитрилы с умеренными выходами (65—70%). Этот растворитель можно также с успехом применять в случае первичных и вторичных алкилбромидов.

Иногда при проведении этого синтеза встречаются затруднения. Спирт, используемый как растворитель, в случае некоторых бензил-

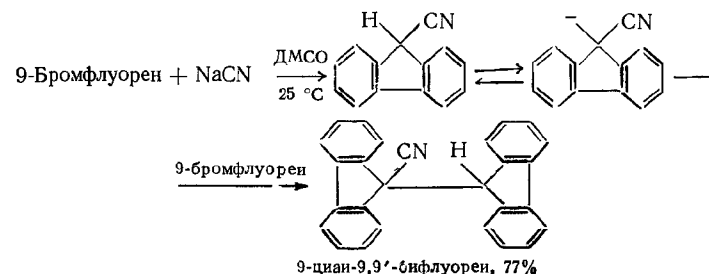
галогенидов приводит к сильному алкоголизу. При обработке бензилгалогенидов цианидами металлов обычным также является смолообразование. Высшие аллилгалогениды подвергаются аллильной перегруппировке. Иногда замещения галогена не происходит; например, это часто наблюдается в случае винилгалогенидов и галогенэфиров с галогеном у атома углерода в β-положении к эфирной связи.

Для преодоления, насколько возможно, этих затруднений применяют цианид одновалентной меди в безводном растворителе, например пиридине, эфире или бензоле. Для предотвращения алкоголиза используют такие растворители, как ацетон [15], ацетонитрил [16] и фенилацетонитрил [17]. Ацилнитрилы (RCOCN) также лучше всего получать из галогенангидридов с помощью цианида меди [18].

Ароматические галогениды

Превращение ароматических галогенидов в нитрилы лучше проводить с цианидом меди. Этот реагент применяют с пиридином, хинолином, диметилформамидом [19] и N-метилпирролидоном [20] в качестве растворителей или без растворителя при 250—260 °C (реакция Розенмунда — Брауна). Индукционный период реакции по последнему методу можно сократить добавлением небольшого количества нитрила; каталитическое действие проявляют и следы сульфата меди [21]. Из этих методов наиболее предпочтительно использование в качестве растворителей диметилформамида и N-метилпирролидона. Применение первого изучено довольно подробно на примере ряда арилхлоридов или арилбромидов; выходы составляют 75—100%. Методика разложения комплекса нитрила с галогенидом меди(I) была в некоторой степени усовершенствована путем применения хлорида железа(III) или этилендиамина. N-Метилпирролидон [20], хороший растворитель для цианида меди(I), позволяет проводить реакцию за короткое время. Для ограниченного числа галогенидов, главным образом бромидов, выходы колеблются от 82 до 92%.

Если при реакции с цианистым натрием в диметилсульфоксиде в образующемся нитриле присутствуют атомы водорода в α-положении, то иногда протекает реакция сочетания [22]



Гетероциклические галогениды

Галогенпроизводные пиридина [23], хинолина [24] и изохинолина [25] дают удовлетворительные выходы нитрилов с одним цианидом меди(I) [20].

а) Получение 4-метоксифенилацетонитрила [74—81% в расчете на соответствующий спирт из 4-метоксибензилхлорида (хлористого анизола), цианистого натрия, иодистого натрия и сухого ацетона] [26].

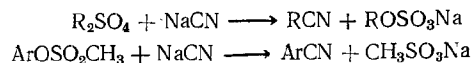
б) Другие примеры. 1) α -Нафтонитрил [82—90% из α -бромнафталина, сухого цианида меди(I) и пиридина при 215—225 °С в течение 15 ч] [27]; о более коротком периоде нагревания см. [19].

2) 9-Цианфенантрен [87% из 9-бромфенантрена и цианида меди(I) при 260 °С] [28].

3) Нитрил *n*-валериановой кислоты (93% из 1 моля 1-хлорбутана, 1,1 моля цианистого натрия в 250 мл диметилсульфоксида) [13].

4) 3-Цианхиолин [78—92% из 1 экв 3-бромхинолина и 1,5 экв цианида меди(I), сплавленных вместе, с последующей перегонкой при давлении около 50 мм] [24].

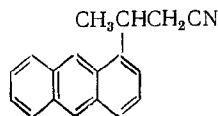
2. ИЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ (СУЛЬФАТОВ ИЛИ СУЛЬФОНАТОВ)



В этом наиболее старом методе синтеза нитрилов обычно исходят из алкилсульфатов, превращая их в нитрилы действием цианистого натрия или калия. Метод дает хорошие результаты, особенно в случае низших алифатических нитрилов. Сульфонаты также используют как исходные материалы или промежуточные соединения при превращении спиртов в нитрилы. Обычно применяют метан- или *n*-толуолсульфонаты. Реакцию можно проводить в различных растворителях, например метиловом спирте [29], этиловом спирте [30], диметилформамиде [31], *N*-метилпирролидоне-2 [32] и диметилсульфоксиде [33]. Из ограниченного числа экспериментов, проведенных с этими растворителями, можно сделать вывод, что апротонные дипольные растворители типа трех последних имеют некоторые преимущества в реакциях нуклеофильного замещения такого рода. Выходы нитрилов в этих растворителях обычно составляют 80—90%.

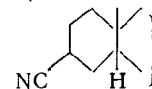
а) Получение ацетонитрила $CH_3^{14}CN$ (90% из диметилсульфата и $Na^{14}CN$) [34].

б) Другие примеры. 1) Нитрил 3-(1-антрил)масляной кислоты (85% в расчете на спирт из метансульфоната и трехкратного



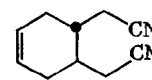
избытка цианистого натрия в диметилформамиде при 40—60 °С в течение 3 ч] [31].

2) 3 α -Циан-5 α -холестан (81% из тозилата и цианистого каль-

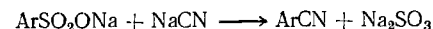


ция в *N*-метилпирролидоне-2, содержащем небольшое количество трет-бутилового спирта при 90 °С в течение 20 ч] [32].

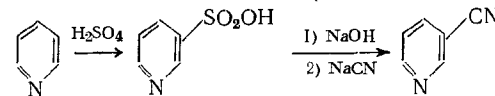
3) транс-4,5-бис-(Цианметил)циклогексен (92,5% из дитозилата и цианистого натрия в сухом диметилсульфоксиде при 90—95 °С) [33].



3. ИЗ СУЛЬФОНАТОВ МЕТАЛЛОВ



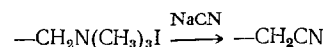
Так же как фенолы можно получать из арилсульфонатов натрия (гл. 5, раздел А.1) при нагревании с едким натром, так и нитрилы образуются аналогично при взаимодействии с цианистым натрием. Этой реакции посвящен обзор [35]. Хотя этот синтез позволяет получать нитрилы и карбоновые кислоты, легко образующиеся из нитрилов, он, по-видимому, применялся в последние годы в незначительной степени. Непопулярность метода обусловлена следующим: низкие выходы, а также протекание перегруппировок или реакций вытеснения находящихся в кольце, помимо сульфонатной группы, заместителей. Синтез до самого последнего времени представлял наибольший интерес для получения 3-цианпиридина, исходного вещества при синтезе 3-никотинамида (ниацинамида) [36]



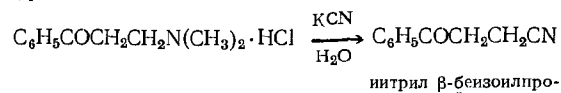
В некоторых синтезах вместо цианистого натрия применялся ферроцианид калия [37].

а) Получение 1-нафтонитрила. Эквимольные количества 1-нафталинсульфоната натрия и цианистого натрия тщательно перемешивают, помещают в железный реактор и сильно нагревают до 285—300 °С до окончания выделения паров. Пары улавливают в охлаждаемой колбе и втором сосуде, содержащем бензол, через который проходят неконденсирующиеся вещества. Хотя выходы в последней из опубликованных работ по этому синтезу не указаны, они обычно составляют 60—70% [38].

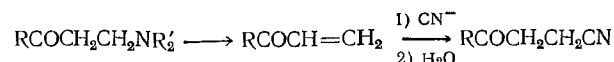
4. ИЗ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ И НЕКОТОРЫХ ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ



Четвертичные соли превращаются в нитрилы при обработке цианистым натрием или калием [39]. Реакцию можно проводить в водном, водно-спиртовом [40] растворах или в диметилформамиде [41]. Метод был использован для превращения в нитрилы оснований Манниха [39].

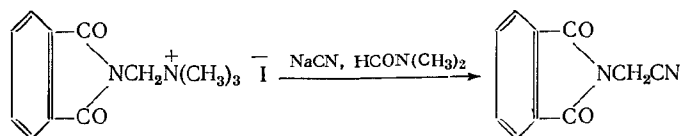


Это замещение ограничивается главным образом основаниями Манниха или соединениями, легко отщепляющими амин:

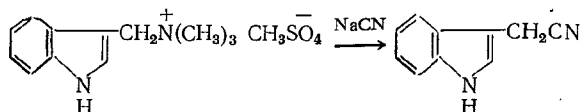


Выходы обычно колеблются в пределах 65—90%.

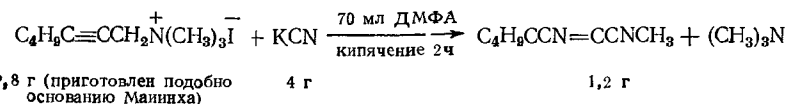
а) Получение нитрила фталимидоуксусной кислоты. 3,46 г иодметилата N-диметиламинометилфталимида и 0,5 г цианистого натрия в 25 мл диметилформамида нагревают при температуре кипения до тех пор, пока не прекратится выделение триметиламина (3—4 ч). Раствор перегоняют под вакуумом, остаток перемешивают с водой для отделения нитрила. Перекристаллизация из воды дает 1,4 г (76%) продукта с т. пл. 123 °C [41].



б) Получение нитрила β-индолилуксусной кислоты (94% из метилсульфата триметилскатиламмония и водного раствора цианистого натрия) [42].



в) Получение 2,3-дициангептена-2. В этой реакции, по-видимому,



протекает аномальное замещение $\text{S}_{\text{N}}2'$ и присоединение [43].

5. ИЗ СОЛЕЙ ДИАЗОНИЯ (РЕАКЦИЯ ЗАНДМЕЙЕРА)

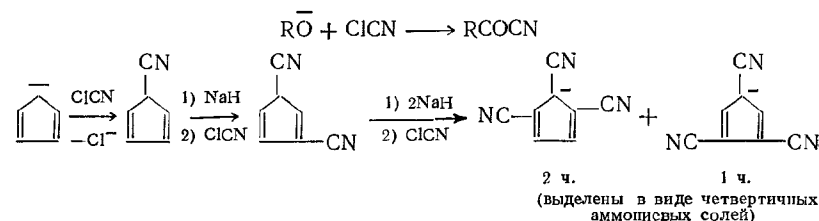


Этот синтез более подробно обсуждался в гл. 7 «Галогенпроизводные», разд. А.9. Методы получения цианида меди(I) описаны в работах [44, 45]. Хотя цианид меди(I) можно заменить двойной солью цианистого калия и цианистого никеля [46, 47], которая нашла в последние годы ограниченное применение, в синтезе в основном используют цианид меди(I) или его комплексные соли, например $\text{Na}_3\text{Cu}(\text{CN})_5\text{NH}_3$ [48]. При проведении реакции важно нейтрализовать соль диазония перед добавлением к раствору цианида для того, чтобы избежать улетучивания цианистого водорода. Выходы обычно составляют 65—85%.

а) Получение *о*-толунитрила [64—70% из *о*-толуидина, соляной кислоты, нитрита натрия и цианида меди(I) при 0—5 °C] [44].

б) Получение 4,4'-дициандифенила (66% из бензидина, диазотированного обычным способом; нейтрализованный раствор затем добавляют к раствору хлористого никеля и цианистого калия) [47].

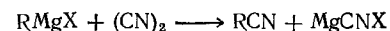
6. ИЗ АНИОНОВ И СОЕДИНЕНИЙ ДИЦИАНА ИЛИ САМОГО ДИЦИАНА



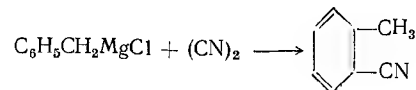
Цианаты, образующиеся при реакции алкоголята и хлорциана, являются довольно нестойкими и имеют тенденцию к тримеризации или изомеризации в присутствии кислоты. Алкоголяты с объемистыми заместителями обычно дают более высокие выходы (пример а).

Циклопентадиенильный анион легко цианируется с образованием моно-, ди- или трицианциклопентадиенов [49]. Моноциановое соединение наименее устойчиво и имеет тенденцию к димеризации. Трициановое соединение получается в виде смеси двух изомеров, которые можно разделить фракционной кристаллизацией их четвертичных аммониевых солей. Для получения тетра- и пентацианциклопентадиенов калиевые соли трицианциклопентадиенов обрабатывают хлористым алюминием и хлорцианом.

Анион реактива Гриньяра реагирует с дицианом следующим образом:



Эта реакция практического применения не находит, но обладает одной уникальной особенностью. При взаимодействии бензилмагнийгалогенидов с дицианом (о последней работе см. [50]) происходит исключительно *орто*-замещение (пример 6)



Такие реагенты, как двуокись углерода, дают некоторое количество продуктов *орто*-замещения или присоединения, но главным образом нормальные продукты $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COOH}$.

а) Получение бицикло-[2,2,2]-октан-1,4-дицианата. 1,4-Диоксибицикло-[2,2,2]-октан обрабатывают гидридом натрия (или бутиллитием), получая диалкоксид, который при взаимодействии с хлорцианом образует дицианат с выходом 41%. При пропускании дицианата через обработанную кислотой окись алюминия он изомеризуется в диизоцианат [51].

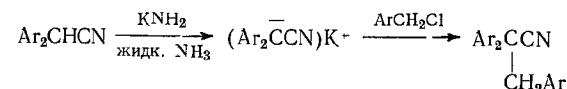
б) Получение *о*-толунитрила. Эфирный раствор бензилмагнийхлорида, полученного из 26 г хлористого бензила и 10 г магния, добавляют к 11 г дициана в эфире при 0°C и кипятят непродолжительное время. Смесь разлагают водой и экстрагируют эфиром; из экстракта получают сырой *о*-толунитрил с выходом 52%. Бромциан с тем же реактивом Гриньяра дает только бромистый бензил [52].

1. Mowry D. T., Chem. Rev., **42**, 189 (1948); *Migrdichian V.*, Organic Synthesis, Vol. 1, Reinhold Publishing Corp., New York, 1957, p. 420.
2. Hass H. B., Marshall J. R., Ind. Eng. Chem., **23**, 352 (1931).
3. Смит К., Снайдер Х., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 139.
4. Супневский Дж., Зальцберг П., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 500.
5. Gordon M. et al., J. Org. Chem., **28**, 698 (1963).
6. Кендалл Е. К., Мак-Кензи Б., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 531.
7. Марвелл К., Мак-Кольм Э., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 506.
8. Адамс Р., Таль А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 502.
9. Инглис Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 560.
10. Lewis R. N., Susi P. V., J. Am. Chem. Soc., **74**, 840 (1952).
11. Copelin H. B., пат. США 2715137, 9/VIII 1955 [С. А., **50**, 7126 (1956)].
12. Rogers A. O., пат. США 2415261, 4/II 1947 [С. А., **41**, 3119 (1947)].
13. Friedman L., Shechter H., J. Org. Chem., **25**, 877 (1960).
14. Smiley R. A., Arnold C., J. Org. Chem., **25**, 257 (1960).
15. Hewitt C. L., Martin R. H., J. Chem. Soc., **1940**, 1396.
16. Wittig G., Petri H., Ann. Chem., **513**, 26 (1934).
17. Hewitt C. L., J. Chem. Soc., **1940**, 293.
18. Thiesing J., Witzel D., Angew. Chem., **68**, 425 (1956).
19. Friedman L., Shechter H., J. Org. Chem., **26**, 2522 (1961).
20. Newman M. S., Boden H., J. Org. Chem., **26**, 2525 (1961).

21. Koelsch C. F., Whitney A. G., J. Org. Chem., **6**, 795 (1941).
22. Cavalla J. F. et al., Chem. Ind. (London), **1967**, 1961.
23. McElvain S. M., Goese M. A., J. Am. Chem. Soc., **63**, 2283 (1941).
24. Gilman H., Spatz S. M., J. Am. Chem. Soc., **63**, 1553 (1941).
25. Tyson F. T., J. Am. Chem. Soc., **61**, 183 (1939).
26. Попуг К. и др., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 32.
27. Ньюман М., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 344.
28. Каллен Дж. и др., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 555.
29. Grewe R., Pachaly H., Chem. Ber., **87**, 46 (1954).
30. Grewe R., Nolte E., Ann. Chem., **575**, 1 (1952).
31. Newman M. S., Otsuka S., J. Org. Chem., **23**, 797 (1958).
32. Henbest H. B., Jackson W. R., J. Chem. Soc., **1962**, 954.
33. Bloomfield J. J., Fennessey P. V., Tetrahedron Letters, **1964**, 2273.
34. Brown E. V. et al., J. Am. Chem. Soc., **73**, 3735 (1951).
35. Сьюпер Ч., Химия органических соединений серы, ИЛ, М., 1951, ч. II, стр. 249.
36. Sachs A. P., Couch J. F., in Kirk R. E., Othmer D. F., «Encyclopedia of Chemical Technology», Vol. 9, The Interscience Encyclopedia, Inc., New York, 1952, p. 305.
37. Elsevier's Encyclopedia of Organic Chemistry, Vol. 12B Ser. 3, Elsevier Publishing Co., New York, 1953, p. 4010.
38. Whitmore F. C., Fox A. L., J. Am. Chem. Soc., **51**, 3363 (1929).
39. Knott E. B., J. Chem. Soc., **1947**, 1190.
40. Geissman T. A., Armen A., J. Am. Chem. Soc., **74**, 3916 (1952).
41. Hellman H., Chem. Ber., **87**, 1690 (1954).
42. Thiesing J., Schülde F., Chem. Ber., **85**, 324 (1952).
43. Schlögl K., Pelousek H., Monatsh. Chem., **92**, 51 (1961).
44. Кларк Г., Рид Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 391.
45. Barber H. J., J. Chem. Soc., **1943**, 79.
46. Korczynski A. et al., Compt. Rend., **171**, 182 (1920); Korczynski A., Fandrich B., ibid., **183**, 421 (1926).
47. DeMitt C., Sartor M., J. Am. Chem. Soc., **62**, 1954 (1940).
48. Hagenest H., Stauf F. W., пат. США 1879209 (1932) [С. А., **27**, 997 (1933)]; 1962559 (1934) [С. А., **28**, 4848 (1934)].
49. Webster O. W., J. Am. Chem. Soc., **88**, 3046 (1966).
50. Kauffman G. B. et al., J. Chem. Ed., **45**, 141 (1968).
51. Kauer J. C., Henderson W. W., J. Am. Chem. Soc., **86**, 4732 (1964).
52. Raaen V. F., Eastham J. F., J. Am. Chem. Soc., **82**, 1349 (1960).

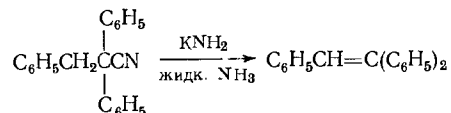
Б. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

1. ИЗ НИТРИЛОВ АЛКИЛИРОВАНИЕМ

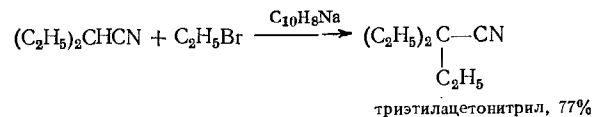


Нитрилы, имеющие атомы водорода в α -положении, алкилируются этилатом натрия в этиловом спирте [1], метилмагниййодидом в эфире [2], диэтиламидом лития [3] или амидом натрия в эфире [4]. Более высокие выходы (89—99%) в последнее время были получены

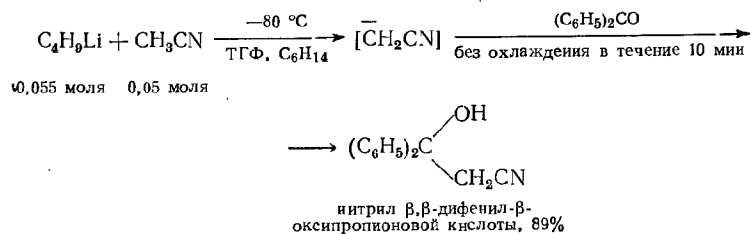
при использовании амида калия и алкилгалогенида в жидком аммиаке [5]. Очевидно, вначале образуется калиевая соль нитрила, реагирующая с галогенидом с образованием алкилированного нитрила. Установлено, что с амидом калия в жидком аммиаке может протекать дегидроцианирование нитрилов, содержащих атомы водорода у β -углеродного атома, активированные по крайней мере одной фенильной группой. Так, α, α, β -трифенилпропионитрил в этих условиях дает трифенилэтилен с выходом 94%



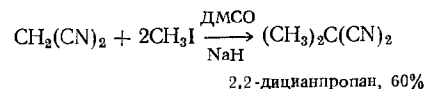
Сообщено также о подобном процессе, в котором натрийнафталиновый комплекс металлирует нитрил в α -положение [6]



Действительно, амид натрия или бутиллитий способны металлировать ацетонитрил [7]



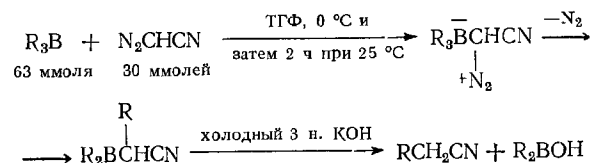
Диалкилирование динитрилов лучше всего проводить алкилгалогенидом и гидридом натрия в диметилсульфоксиде [8]



Возможности реакции алкилирования всегда можно расширить путем введения в молекулу групп, которые облегчают алкилирование и которые затем могут быть удалены. Обычно для этой цели вводят карбэтоксигруппу



Менее обычно введение диазогруппы [9]

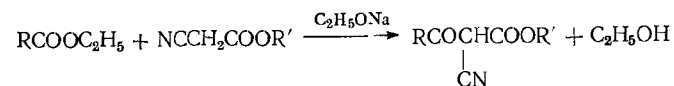


В случае когда R = циклопентил, выход циклопентилацетонитрила равен 81% и реакция является общей для любого олефина с концевой двойной связью.

а) Получение нитрила α, α, β -трифенилпропионовой кислоты [95—99% из дифенилацетонитрила, калия, хлористого бензила и нескольких кристаллов гидрата нитрата железа(III) в жидком аммиаке] [10].

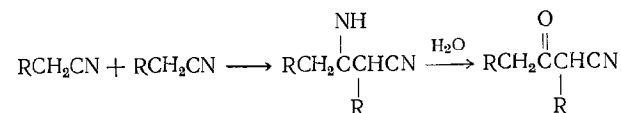
б) Получение α -циклогексилфенилацетонитрила [65—77% из фенилацетонитрила, натрия, жидкого аммиака, гидрата нитрата железа(III) и бромистого циклогексила] [11].

2. ИЗ НИТРИЛОВ АЦИЛИРОВАНИЕМ ИЛИ АЛЬДОЛИЗАЦИЕЙ



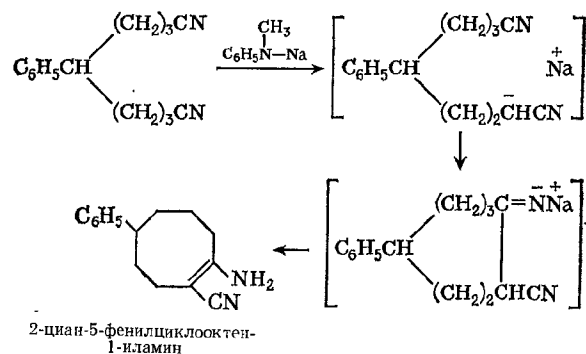
Конденсация Клайзена детально обсуждается в гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. В.1, и гл. 11 «Кетоны», разд. Е.2. По сравнению с карбэтоксигруппой нитрильная группа более эффективно активирует образование анионов из смежной метиленовой группы и является более слабым акцептором карбанионов. Реакция широко используется для синтеза разнообразных замещенных нитрилов.

Если в реакции участвуют две молекулы нитрила, то реакция Клайзена протекает следующим образом:

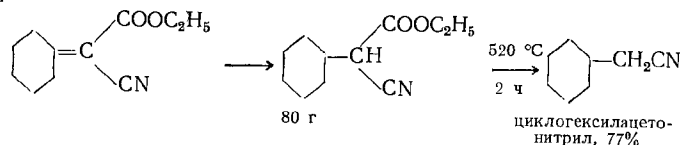


При использовании техники высокого разбавления протекает внутримолекулярная конденсация, подобная конденсации Дикмана (гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. В.2). При этой циклизации, известной как конденсация Торпе — Циглера [12], используют алкиланид металла, растворимый в эфире, обычно N-метиланид натрия. Как показано в примере в, при этом получают цикличе-

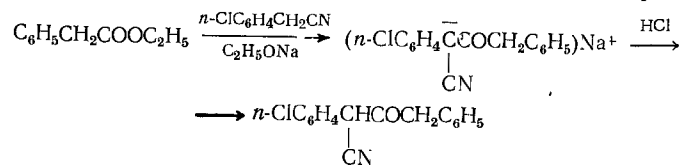
ские цианенамины по следующему уравнению:



Продукты конденсации карбонильных соединений и этилциан-ацетата в результате гидролиза, гидрирования и декарбоксилирования (или пиролиза) [13] могут быть превращены в нитрилы, на-пример:

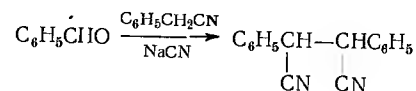


а) Получение α -(4-хлорфенил)- γ -фенилацетоацетонитрила (74—



82% из этилового эфира фенилуксусной кислоты, 4-хлорфенилацетонитрила, натрия и абсолютного этилового спирта) [14].

б) Получение нитрила 2,3-дифенилянтранной кислоты [68—72%

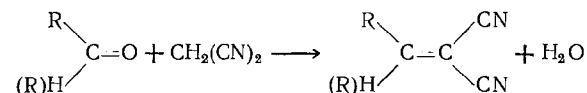


из цианистого бензила, бензальдегида и цианида натрия; протекает альдольная конденсация с последующим присоединением цианид-иона к $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CN})=\text{CHC}_6\text{H}_5$] [16].

в) Получение 2-циан-5-фенилциклооктен-1-иламина (или 2-циан-5-фенилциклооктанилимина). К хорошо перемешиваемому кипяще-му раствору метиланилида натрия (полученного из 12 г натрия,

40,4 г нафталина, 70 г метиланилина и 785 мл безводного эфира в атмосфере азота) в течение 8 ч добавляют раствор 11,8 г нитрила 5-фенилазеланной кислоты $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}[(\text{CH}_2)_3\text{CN}]_2$ в 250 мл безводного эфира. Затем реакционную смесь кипятят 1 ч, охлаждают и осторожно обрабатывают водой. Из эфирного слоя и эфирного экстракта водного слоя выделяют 6,4 г (54%) сырого иминонитрила с т. пл. 87,4—96,6 °C [17].

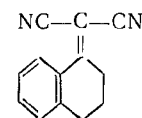
3. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И НИТРИЛА МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ЭФИРОВ ЦИАНУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ



Нитрил малоновой кислоты конденсируется с альдегидами или кетонами (реакция Кнёвенагеля, гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. В.4) в присутствии смеси ацетата аммония и уксусной кислоты, образуя ненасыщенные дицианиды, представляющие собой ценные промежуточные продукты для последующих реакций (в разд. Г.7 рассмотрены реакции ненасыщенного моонитрила) [18, 19]. В качестве катализаторов в реакции конденсации эффективны также аминокислоты и аминифенолы [15, 20—22]. Выходы в ряду кетонов, главным образом содержащих одну или более арильных групп, колеблются от 60 до 95%.

Вероятно, более общим является использование вместо нитрила малоновой кислоты эфира циануксусной кислоты. В присутствии смеси ацетата аммония и уксусной кислоты в бензоле, из которой воду можно удалить азеотропной перегонкой, из алифатических кетонов, не имеющих разветвления у α -углеродного атома, образуются алкилиденные сложные эфиры с выходами 75—87%; для ароматических кетонов выходы составляют 60—80% [23, 24].

а) Получение нитрила α -тетралиденмалоновой кислоты. Смесь

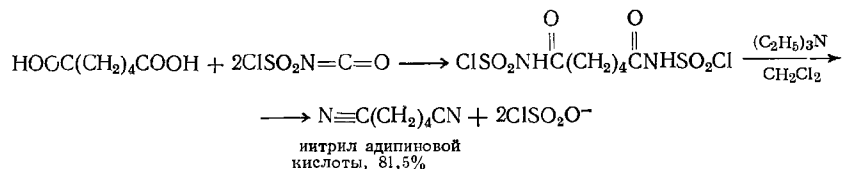


0,5 моля α -тетралона, 0,6 моля нитрила малоновой кислоты, 4 г безводного ацетата аммония и 12 мл ледяной уксусной кислоты кипятят в бензоле в течение 6 ч, отделяя образующуюся воду в ловушке Дина — Старка. Из бензольного раствора после промывания, высушивания и выпаривания получают 81% динитрила [19].

б) Получение нитрила бензальмалоновой кислоты (100% из насыщенного 70%-ного водно-спиртового раствора бензальдегида и 1 экв нитрила малоновой кислоты в присутствии следов глицина) [22].

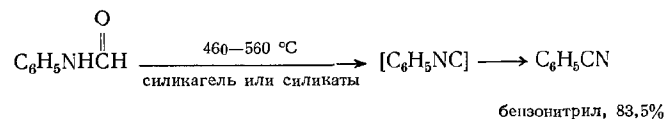
творителях и, по-видимому, не приводит к побочным реакциям. Выходы в наиболее благоприятных условиях часто составляют 80—95%.

Давно известно, что амиды можно дегидратировать простым нагреванием [20]. Выход продуктов в этом процессе можно повысить, применяя в качестве катализаторов окись алюминия, ламповую сажу, пемзу, силикагель, фосфат алюминия или двуокись марганца [21]. Такие методы редко используются в лаборатории из-за необходимости применять специальные катализаторы и сложное оборудование, но они имеют промышленное значение. Фактически нитрилы жирных кислот в промышленности получают в присутствии контактного катализатора скорее из кислоты или ее эфира и аммиака, чем из амида [22]. Например, нитрил капроновой кислоты $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CN}$ образуется при пропускании смеси капроновой кислоты и аммиака над нагретой докрасна пемзой, а нитрил олеиновой кислоты $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CN}$ — при пропускании метилолеата и аммиака над нагретой окисью алюминия. Лабораторный метод перехода от кислоты к нитрилу в мягких условиях основывается на использовании в качестве реагента хлорсульфонилоцианата [23] (см. разд. Д.1 относительно других случаев использования этого реагента)



В ряде синтезов по этому методу были получены очень хорошие выходы.

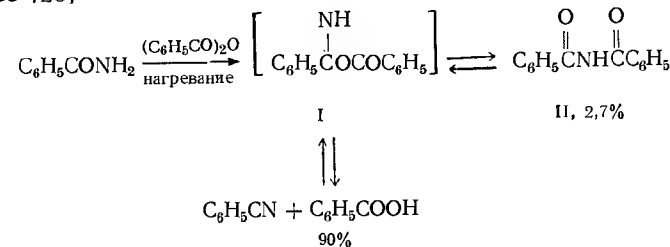
Возможность изомеризации изонитрилов в нитрилы позволяет рассматривать метод дегидратации как потенциальный путь удлинения цепи аминов [24]



Нитрил можно восстановить до амина, амин превратить в формамид и повторная дегидратация — изомеризация даст фенилацетонитрил [25].

Здесь не предполагается рассматривать механизм действия всех указанных реагентов, приведен лишь типичный пример. Описываемый механизм может быть распространен и на другие реагенты. Дегидратация амида ангидридом представляет собой равновесный

процесс [26]



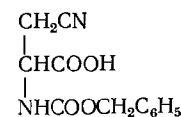
Нитрил возникает в результате реакции отщепления от промежуточного изоимидангидрида I, а имид II — при изомеризации. Поскольку на последнюю реакцию оказывают влияние сильные минеральные кислоты, добавление хлористого водорода или хлористого бензоила позволяет увеличить количество образующегося имида. Для получения нитрила следует избегать применения сильной кислоты.

а) Получение нитрила 2-этилкапроновой кислоты (86—94% из амида 2-этилкапроновой кислоты и хлористого тионила в сухом бензоле при 75—80 °C) [7].

б) Другие примеры. 1) Нитрил никотиновой кислоты (83—84% из смеси амида никотиновой кислоты и фосфорного ангидрида, нагретых под вакуумом) [2].

2) 4-Цианфлуорен (82% из смеси амида флуорен-4-карбоновой кислоты, хлористого натрия и хлорокиси фосфора, нагретых на песчаной бане) [27].

3) Карбобензокси-β-циан-L-аланин (78% из карбобензокси-L-аспарагина и N,N'-дициклогексилкарбодиимида в пиридине при 16—20 °C) [13].



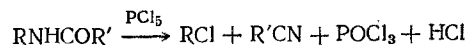
4) 1,1-бис-(n-Хлорфенил)ацетонитрил [89% из 1,1-бис-(n-хлорфенил)ацетамида и уксусного ангидрида при кипячении в течение 4 ч] [8].

5) Нитрил изомасляной кислоты (90% при пропускании амида изомасляной кислоты над $\text{Al}_2\text{O}_3 - \text{SiO}_2$ при 425 °C) [28].

6) Нитрил стеариновой кислоты (92% из 0,15 моля сульфата аммония, 0,1 моля амида стеариновой кислоты, нагретых до 150 °C, выдержанных при этой температуре и затем медленно нагретых до 200 °C; нитрил удаляют перегонкой в вакууме; реакционную смесь выдерживают при 150 °C для образования $\text{RCONHSO}_3\text{NH}_4$, который отщепляет бисульфат аммония при более высоких температурах; выходы в случае алифатических амидов хорошие, но для бензамидов низкие) [29].

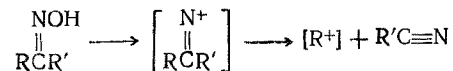
7) *цис*-Динитрил гексагидрофталевой кислоты (95% при нагревании *цис*-диамида в пиридине при 60—65°C при одновременном барботировании фосгена через суспензию) [30].

2. ИЗ НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ (РЕАКЦИЯ БРАУНА) И НЕКОТОРЫХ ОКСИМОВ (БЕКМАНОВСКАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА ВТОРОГО РОДА)

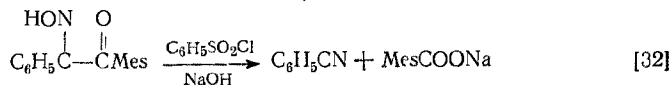


Этот синтез обсуждался в гл. 7, разд. А.10, посвященной галогенпроизводным. Как показывает вышеприведенное уравнение, нитрил получается наряду с галогенидом. Для синтеза нитрилов этот метод обычно не применяется, хотя некоторые нитрилы и были синтезированы таким путем. Например, при обработке *N*- α -циклопентилбензилбензамида в нитробензоле хлористым тионилем был получен бензонитрил с выходом 80,5% и α -циклопентилбензилхлорид с выходом 80—85% (гл. 7, разд. А.10, пример 6.2) [31].

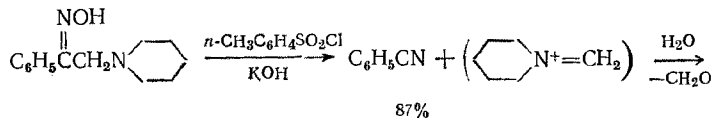
Бекмановская перегруппировка второго рода также приводит к нитрилам. Аномальное направление этой перегруппировки ограничивается теми оксимами, в которых одна из групп способна образовывать относительно стабильный карбониевый ион



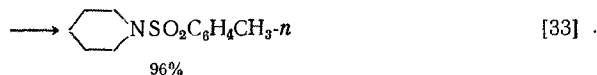
где R — *трет*-бутил, ацил, аминометил, водород или группа, имеющая подобные характеристики. Ниже приведены два примера:



(Mes—2,4,6-триметилфенил) 56% 80% (в виде кислоты)

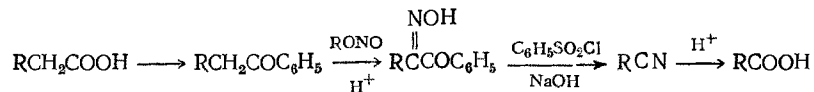


87%



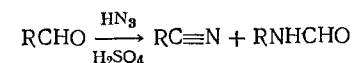
96%

Рассматриваемый метод, хотя и не удобен для синтеза, применяется в тех случаях, когда необходимо уменьшить длину цепи молекулы кислоты на один атом углерода (пример а)

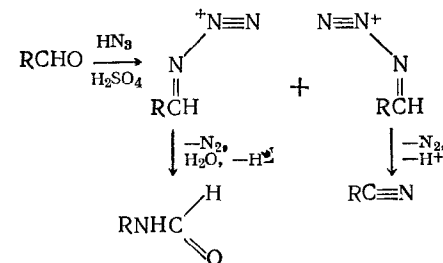


а) Получение тетрадецилцианида. Пальмитофенон получают с выходом 89% из меченого хлорангидрида пальмитиновой кислоты, бензола и хлористого алюминия по реакции, проводимой в небольшом масштабе. Кетон обрабатывают изоамилнитритом в смеси соляной кислоты и диоксана, подщелачивают раствор и затем обрабатывают *n*-толуолсульфохлоридом на холоду с последующим подогреванием. Основной раствор экстрагируют пентаном, из которого после упаривания получают нитрил с выходом не менее 70% [34].

3. ИЗ АЛЬДЕГИДОВ (ИЛИ ХИНОНОВ) И АЗОТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЫ (РЕАКЦИЯ ШМИДТА) ИЛИ ИЗ ДИАЗИДОВ

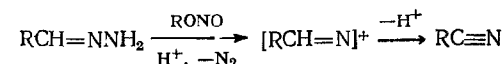


Как было показано в разд. В.2, нитрил представляет собой продукт перегруппировки оксимов по реакции Бекмана второго рода. Поскольку промежуточное соединение в реакции Шмидта подобно, если не идентично, промежуточному продукту перегруппировки Бекмана, образующийся нитрил можно рассматривать как продукт реакции Шмидта второго рода. В результате истинной перегруппировки образуется формамид. Соотношение нитрила и формамида, вероятно, контролируется ориентацией уходящей группы по отношению к R



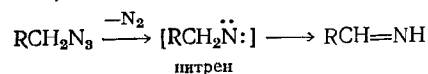
Изменить это соотношение трудно, хотя большие количества более концентрированной серной кислоты, по-видимому, слегка повышают соотношение нитрила и формамида. Однако выходы нитрилов могут достигать 70%. Более подробно реакция Шмидта рассматривалась в гл. 8 «Амины», разд. Ж.5, а ссылки на образование нитрила можно найти в обзорной статье по этой реакции [35].

Реакция Шмидта дает основание полагать, что нитрилы можно получать из гидразонов альдегидов диазотированием

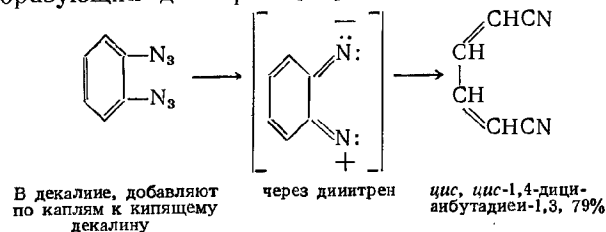


Но эта реакция, по-видимому, не имеет препаративной ценности.

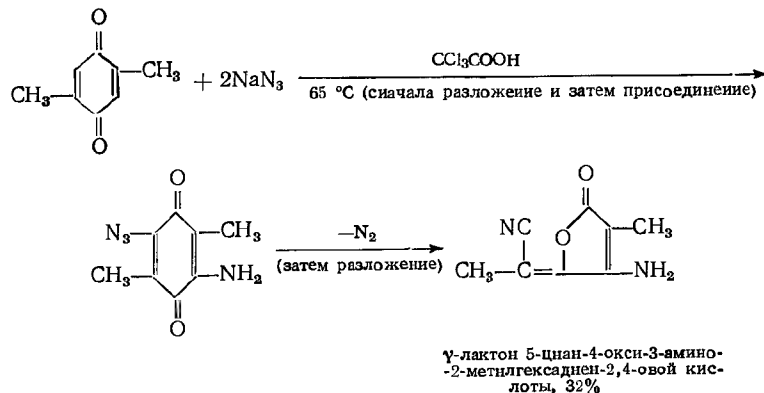
Как указывалось выше, азиды в кислом растворе образуют промежуточные соединения с электронодефицитными атомами азота, которые могут отщеплять один протон с образованием нитрилов. Этот факт предполагает возможность разложения азидов в нейтральной среде с образованием промежуточных нитреннов (последняя часть разд. Е.1 описывает образование нитрила через нитрен, полученный окислением)



Моноазиды не дают, однако, нитрилов, а разлагаются со взрывом (если только они не сильно разбавлены) с образованием имина и продуктов отщепления или присоединения водорода. С другой стороны, некоторые диазиды разлагаются, давая динитрен, самопроизвольно образующий динитрил [36]



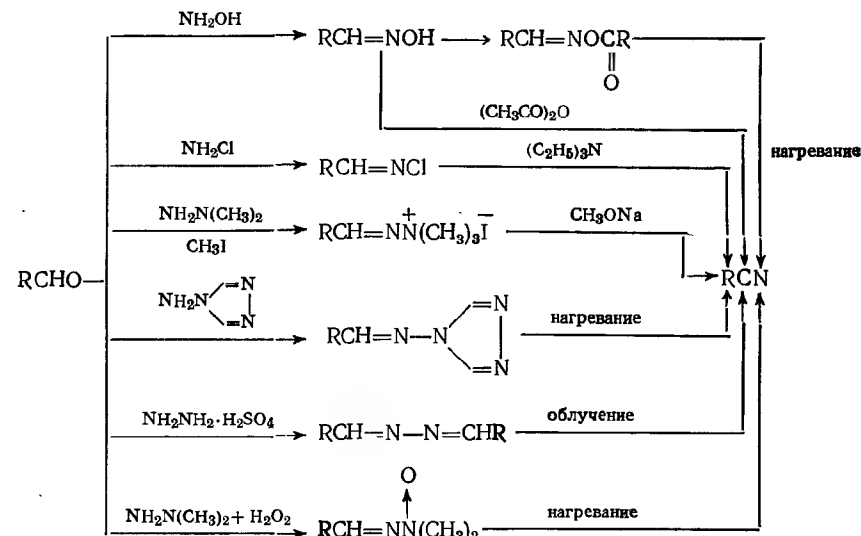
Нитрилы могут получаться при добавлении хинонов к избытку азидата натрия в результате последовательного присоединения и разложения 2 экв иона азидата [37]



а) Получение нитрила ванилиновой кислоты. 100 г (0,658 моля) ванилина растворяют в 375 мл концентрированной серной кислоты при 0—10 °C и при перемешивании в течение 1,5 ч при той же температуре прибавляют 45 г (0,69 моля) измельченного азидата натрия.

Охлаждение прекращают и перемешивают еще 0,5 ч, затем смесь охлаждают и приливают 900 мл воды с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 18 °C. Выделенный сырой нитрил (около 70%) плавится при 87,5—88,3 °C [38].

4. ИЗ АЛЬДЕГИДОВ ЧЕРЕЗ ОКСИМЫ, АЗИНЫ И ПОДОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ



Из многих N-содержащих производных альдегидов, которые применяют для получения нитрилов, наиболее обычным является оксим. Его легко получить и можно дегидратировать в мягких условиях при действии различных реагентов, например уксусного ангидрида без добавок или с добавкой ацетата натрия [39—41], хлористого тионила [42], α,β-дибромпропионитрила [43], смеси фосфорного ангидрида с этиловым спиртом (3 : 4) [44], фенилизотиоцианата в присутствии следов триэтиламина [45], полифосфорной кислоты [46] и хлористого бензоила в пиридине [47]. В некоторых случаях нитрил можно получать без выделения промежуточного альдоксима. Например, анисовый альдегид с плавным ацетатом натрия и хлоридом гидроксиланамина в уксусной кислоте дает с выходом 67% 4-метоксибензонитрил [48]. Ряд альдегидов был также превращен в нитрилы либо обработкой O,N-бис-(трифторацетил)-гидроксиланом в основном с выходами 70—90% [49], мягким пиролизом бензоатных эфиров оксима $\text{AgCH=NOCOC}_6\text{H}_5$ [50] или кипячением альдегида с кислотным диаммонийфосфатом и 1-нитропропаном в ледяной уксусной кислоте [51] (пример 6.6). Наконец, как алифатические, так и ароматические

тические альдегиды можно превратить непосредственно в нитрилы кипячением раствора муравьиной кислоты с хлоргидратом гидроксиламина и формиатом натрия; выходы ароматических нитрилов колеблются от 81 до 97% [52].

Синтез нитрилов через оксими применим не только к алифатическим или ароматическим альдегидам, но также к сахарам [40, 47] и гетероциклическим альдегидам, производным индолов [42], хиолинов [53], пирролов [54] и фуранов [55]. Он был также применен к α -кетокислотам, оксими которых могут превращаться в нитрилы при нагревании в отсутствие растворителя [56]; исходная кислота может быть также непосредственно превращена в нитрил нагреванием с хлоргидратом гидроксиламина, пиридином и этиловым спиртом [57] или с одним хлоргидратом гидроксиламина в водном растворе [58]. В этих реакциях выходы часто достигают 90% и выше.

Родственными альдоксимами производными, которые также служат промежуточными соединениями на пути к нитрилам, являются N-хлоримины [59], иодиды N,N,N-триметилгидразиния [60], окиси N,N-диметилгидразона (пример 6.5) [61], 4-алкилиденамино-1,2,4-триазолы [62] и азины [63, 64]. Они требуют применения реагентов, более редких, чем гидроксиламин, хотя азины легко получают с хорошим выходом из сульфата гидразина [65]. Нагревание или различные реагенты, как уже указывалось, необходимы для превращения промежуточного соединения в нитрилы. Интересно отметить, что облучение ряда ароматических азинов в неполярных растворителях дает нитрилы с выходами от 80 до 95% [64]. Эти методы применимы главным образом к ароматическим, а не к алифатическим альдегидам. Метод, включающий 4-алкилиденамино-1,2,4-триазолы в большей степени, чем остальные четыре, был использован для получения ряда гетероциклических и полициклических соединений.

а) Получение нитрила вератровой кислоты (70—76% из вератрового альдегида, хлоргидрата гидроксиламина и едкого натра с последующей дегидратацией образующегося альдоксима уксусным ангидридом) [41].

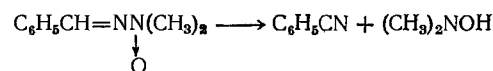
б) Другие примеры. 1) Бензонитрил (89% из бензальдегида, хлоргидрата гидроксиламина и формиата натрия в муравьиной кислоте) [52].

2) Нитрил коричной кислоты (82% в расчете на соль четвертичного гидразиния из коричневого альдегида, N,N-диметилгидразина и иодистого метила с последующей обработкой иодистого N,N,N-триметилгидразиния метилатом натрия) [60].

3) 2-Циантиофен (70% из альдегида тиофен-2-карбоновой кислоты и 4-амино-1,2,4-триазола, нагреваемых в бензоле со следами *n*-толуолсульфокислоты, с последующим нагреванием образующегося азометина выше температуры его плавления) [62].

4) *n*-Нитробензонитрил (95% из *n*-нитробензальдегида, сульфата гидразина и водного раствора аммиака и облучением образующегося азина до исчезновения золотистого цвета) [64].

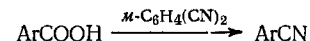
5) Бензонитрил (50% из 0,25 моля бензальдегида и такого же количества несимметричного диметилгидразина при кипячении в



170 мл метилового спирта; при комнатной температуре добавляют еще 70 мл метилового спирта и затем приливают по каплям 148 мл 30%-ной перекиси водорода. Окисление в N-окись протекает экзотермично. Реакционную смесь разбавляют водой и нитрил экстрагируют эфиром) [61].

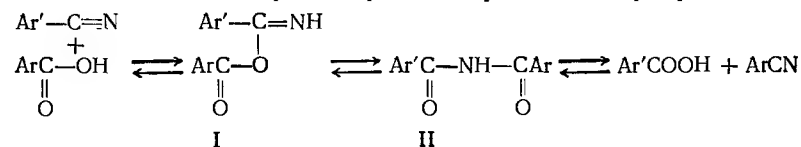
б) Нитрил индол-3-карбоновой кислоты (48—63% кипячением альдегида индол-3-карбоновой кислоты, кислого диаммонийфосфата и 1-нитропропана в ледяной уксусной кислоте в течение 12,5 ч) [66].

5. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И НИТРИЛОВ (РЕАКЦИЯ ОБМЕНА)



Реакция обмена между ароматическими кислотами и ароматическими нитрилами [67] приводит к получению нитрилов из карбоновых кислот с высоким выходом. Метод основан на использовании высококипящего нитрила и более низкокипящей кислоты и образовании равновесной смеси, содержащей также низкокипящий нитрил и более высококипящую кислоту. Для того чтобы сдвинуть равновесие, низкокипящий нитрил можно удалять отгонкой.

Полагают, что реакция протекает через промежуточное образование изоимида I, который, вероятно, тут же изомеризуется в имид



II, в свою очередь находящийся в равновесии с нитрилом и карбоновой кислотой [67]; см. также [68].

Недавно низшие алифатические нитрилы были получены нагреванием соответствующей кислоты с нитрилом адипиновой кислоты в присутствии кислотного катализатора [69]. Нитрил валериановой кислоты был синтезирован этим путем с выходом 91%. Подобным образом валериановая кислота была превращена в нитрил (72%) перегонкой с дициандиамидом [70].

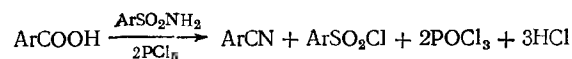
а) Получение *n*-хлорбензонитрила. Смесь 128 г нитрила изофталевой кислоты и 78,2 г *n*-хлорбензойной кислоты нагревают до температуры колбы 259 °С, при которой начинается перегонка (температура погона 220 °С). За 40 мин температуру куба поднимают до

294 °С, при этом отбирают при 220—223 °С 64 г (93%) сырого нитрила с т. пл. 88—91 °С [67].

б) Другие примеры. 1) Нитрил валериановой кислоты (91% из валериановой кислоты, нитрила адипиновой кислоты и *n*-толуолсульфокислоты при кипячении) [69].

2) Нитрил триметилуксусной кислоты (56% из 1 моля триметилуксусной кислоты, 3 молей фенилацетонитрила и 0,01 моля серной кислоты при кипячении в течение 30 мин; нитрил медленно отгоняют на колонке Вигре диаметром 15 см; для удаления кислоты проводят повторную перегонку с 0,1 объема *o*-толуидина) [71].

6. ИЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, СУЛЬФАМИДОВ И ПЯТИХЛОРИСТОГО ФОСФОРА (РЕАКЦИЯ ОБМЕНА)



Этим методом был получен ряд ароматических нитрилов, причем выходы очищенных продуктов составляли 63—79% [72]. Алифатические кислоты дают низкие выходы.

Подобный обмен происходит при использовании сульфокислоты вместо пятихлористого фосфора [73]. В этом случае выходы были различны, но иногда они достигали 90%. Для объяснения этих результатов предложен ряд равновесных стадий, подобных описаным в случае обмена нитрил — кислота (разд. В.5).

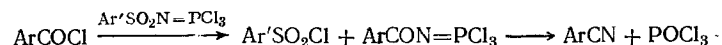
а) Получение *n*-нитробензонитрила (77—82% из *n*-нитробензойной кислоты, *n*-толуолсульфамида и пятихлористого фосфора) [72].

б) Получение бензонитрила (72% из бензойной кислоты, *n*-толуолсульфамида и моногидрата *n*-толуолсульфокислоты) [73].

7. ИЗ ХЛОРАНГИДРИДОВ И ТРИХЛОРОСФАЗОСУЛЬФОНИЛАРЕНОВ



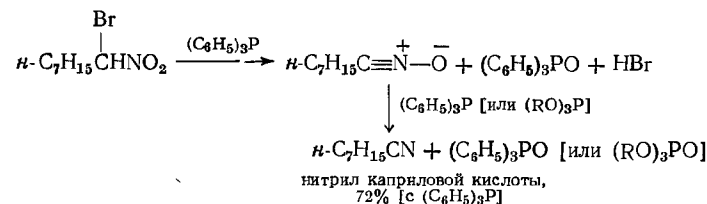
Ряд ароматических нитрилов был синтезирован нагреванием хлорангидридов с *o*-(трихлорфосфазосульфонил)толуолом [74]; выходы обычно составляли 80—90%. Полагают, что реакция протекает следующим образом:



а) Получение бензонитрила. Эквимольную смесь хлористого бензоила и *o*-(трихлорфосфазосульфонил)толуола нагревают в течение 20 мин при 200—205 °С. При перегонке хлорокись фосфора и *o*-толуолсульфохлорид отгоняются первыми и затем гонится бензонитрил (80,5%) [74].

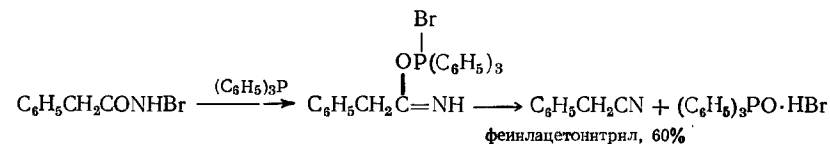
8. ИЗ α -ГАЛОГЕННИТРОАЛКАНОВ ИЛИ N-ГАЛОГЕНАМИДОВ И ФОСФИНОВ

Хотя эти реакции исследованы недостаточно полно, они указывают на некоторые интересные свойства трифенилфосфина [75].



Использование этих восстанавливающих агентов на последней стадии дает некоторое преимущество перед применением цинковой пыли и уксусной кислоты или олова и соляной кислоты в том отношении, что превосходные выходы получаются в мягких условиях [76]. При использовании триметил- или триэтилфосфита в качестве восстанавливающего агента для пяти окисей нитрилов выходы колебались в пределах 80—98%.

Подобным образом некоторые N-галогенамиды можно дезоксодегидрогалогенировать до нитрилов



Последняя реакция, по-видимому, будет иметь в будущем более широкое применение.

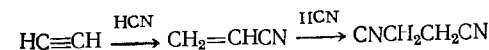
1. Bishop B., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 316; McBee E. T. et al., Ind. Eng. Chem., 39, 391 (1947); Рейснер Дж., Хорнинг Э., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 525.
2. Тиа П., Шорт У., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 42.
3. Кент Р., Мак-Элвен С., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 341.
4. Richtzenhain H., Nippus P., Chem. Ber., 82, 408 (1949); Корсон Б. и др., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 355.
5. Koelsch C. F., J. Org. Chem., 26, 1003 (1961); Liberek B., Chem. Ind. (London), 1961, 987; Budesinsky J., Kopecky J., Collection Czech. Chem. Commun., 20, 52 (1955); Delaby R. et al., Compt. Rend., 242, 2644 (1956); Bull. Soc. Chim. France, 1956, 1294; Price D., Pickel F. D., J. Am. Chem. Soc., 63, 1067 (1941); English J. P. et al., J. Am. Chem. Soc., 68, 1039 (1946); Сюррей А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 342.
6. Thurman J. C., Chem. Ind. (London), 1964, 752; Goldstein H., Voegeli R., Helv. Chim. Acta, 26, 1125 (1943).
7. Крицкий Дж., Кархарт Г., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 360.

8. Weiss P. et al., J. Am. Chem. Soc., **71**, 2650 (1949).
9. Brown P. M. et al., J. Chem. Soc., **1957**, 2882.
10. Stephens C. R. et al., J. Am. Chem. Soc., **77**, 1701 (1955).
11. Курсанов А. В., Золотов Ю. М., ЖОХ, **20**, 284 (1950).
12. Boivin J. L., Canad. J. Res., **28B**, 671 (1950).
13. Ressler C., Ratzkin H., J. Org. Chem., **26**, 3356 (1961).
14. Gross H., Gloede J., Chem. Ber., **96**, 1387 (1963).
15. Сюррей А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 342.
16. Herbst R. M., Wilson K. R., J. Org. Chem., **22**, 1142 (1957).
17. Gal E. M., Shulgin A. T., J. Am. Chem. Soc., **73**, 2938 (1951).
18. Thurman J. C., Chem. Ind. (London), **1964**, 752.
19. Sauers C. K., Cotter R. J., J. Org. Chem., **26**, 6 (1961).
20. Mukaiyama T. et al., J. Org. Chem., **27**, 803 (1962).
21. Mowry D. T., Chem. Rev., **42**, 262 (1948).
22. Markley K. S. et al., in Kirk R. E., Othmer D. F., «Encyclopedia of Chemical Technology», Vol. 6, Interscience Encyclopedia, Inc., New York, 1951, p. 222.
23. Vorbrüggen H., Tetrahedron Letters, **1968**, 1631.
24. Becke F., Swoboda O. P., герм. пат. 1117121, 8/1 1960 [С. А., **56**, 10051 (1962)].
25. Becke F., Allg. Prakt. Chem., **1966**, 618 [С. А., **66**, 2688 (1967)]; Becke F. et al., Chemiker Zeit., **89**, 807 (1965).
26. Davidson D., Skovronek H., J. Am. Chem. Soc., **80**, 376 (1958).
27. Bachmann W. E., Brockway C. E., J. Org. Chem., **13**, 384 (1948).
28. Naylor M. A., Anderson A. W., J. Am. Chem. Soc., **75**, 5392 (1953).
29. Gagnon P. E. et al., Can. J. Chem., **34**, 1662 (1956).
30. Linstead R. P. et al., J. Chem. Soc., **1954**, 3730.
31. Vaughan W. R., Carlson R. D., J. Am. Chem. Soc., **84**, 769 (1962).
32. Freeman J. P., J. Org. Chem., **26**, 3507 (1961).
33. Fischer H. P. et al., Helv. Chim. Acta, **45**, 2539 (1962).
34. Dauben W. G. et al., J. Am. Chem. Soc., **75**, 2347 (1953).
35. Вольф Г., Органические реакции, ИЛ, М., 1951, сб. 3, стр. 293.
36. Hall J. H., Patterson E., J. Am. Chem. Soc., **89**, 5856 (1967).
37. Moore H. W., Shelden H. R., J. Org. Chem., **33**, 4019 (1968).
38. Schuerch C., Jr., J. Am. Chem. Soc., **70**, 2293 (1948).
39. Browne M. F., Shriner R. L., J. Org. Chem., **22**, 1320 (1957).
40. Клаарк Г., Нэджи С., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 372.
41. Бек Дж., Айди В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 145.
42. Doyle F. P. et al., J. Chem. Soc., **1956**, 2853.
43. Mukaiyama T., Hata T., Bull. Chem. Soc. Japan, **33**, 1712 (1960).
44. Mukaiyama T., Hata T., Bull. Chem. Soc. Japan, **34**, 99 (1961).
45. Mukaiyama T., Nohira H., J. Org. Chem., **26**, 782 (1961).
46. Conley R. T., Mikulski F. A., J. Org. Chem., **24**, 97 (1959).
47. de Labriola E. R., Deulofeu V., J. Org. Chem., **12**, 726 (1947).
48. Hunt J. H., Chem. Ind. (London), **1961**, 1873.
49. Poteroy J. H., Craig C. A., J. Am. Chem. Soc., **81**, 6340 (1959).
50. Hill J. H. M., Schmookler L. D., J. Org. Chem., **32**, 4025 (1967).
51. Blatter H. M. et al., J. Am. Chem. Soc., **83**, 2203 (1961).
52. van Es T., J. Chem. Soc., **1965**, 1564.
53. Borsche W., Ried W., Ann. Chem., **554**, 269 (1943).
54. Fischer H., Zerweck W., Chem. Ber., **56**, 519 (1923).
55. Williams N., Chem. Ber., **60**, 2509 (1927).
56. Adams R., Schrecker A. W., J. Am. Chem. Soc., **71**, 1186 (1949).
57. Shaw K. N. F. et al., J. Org. Chem., **23**, 1171 (1958).
58. Ahmad A., Spenser I. D., Can. J. Chem., **39**, 1340 (1961).
59. Poziomek E. J. et al., J. Org. Chem., **25**, 2135 (1960).
60. Smith R. F., Walker L. E., J. Org. Chem., **27**, 4372 (1962).
61. Smith R. F. et al., J. Org. Chem., **31**, 4100 (1966).

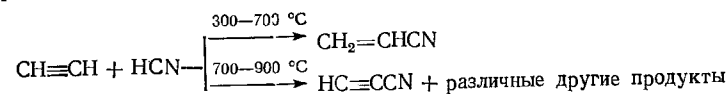
62. Becker H. G. O., Timpe H. J., Z. Chem., **4**, 304 (1964).
63. Klingsberg E., J. Org. Chem., **25**, 572 (1960).
64. Hodgkins J. E., King J. A., J. Am. Chem. Soc., **85**, 2679 (1963).
65. Хамм Х., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 319.
66. Blatter H. M. et al., Org. Syn., **43**, 58 (1963).
67. Toland W. G., Ferstandig L. L., J. Org. Chem., **23**, 1350 (1958).
68. Wiley R. H., Guerrant W. B., J. Am. Chem. Soc., **71**, 981 (1949).
69. Пырялова П. С., Зильберман Е. Н., Труды по химии и технологии (Горький), 1963, вып. 2(8), 353 [РЖХим., **14Ж**, 86 (1964)].
70. Дангян М. Т., Оганесян М. А., ДАН Арм. ССР, **2**, 41 (1945).
71. Turner L., J. Chem. Soc., **1956**, 1686.
72. Миллер Ч., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 358.
73. Oxley P. et al., J. Chem. Soc., **1946**, 763.
74. Курсанов А. В., ЖОХ, **22**, 274 (1952).
75. Trippett S., Walker D. M., J. Chem. Soc., **1960**, 2976.
76. Grundman C., Frommelt H.-D., J. Org. Chem., **30**, 2077 (1965).

Г. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ

1. ИЗ НЕНАСЫЩЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ЦИАНИСТОГО ВОДОРОДА (ИЛИ R_2AlCN)



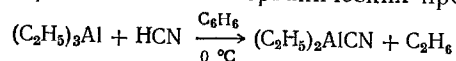
Присоединение цианистого водорода к алкенам и алкинам имеет промышленное значение и поэтому является предметом многих патентов [1]. Примерно две трети производимого в США акрилонитрила получают присоединением цианистого водорода к ацетилену в присутствии хлорида меди(I) и хлористого аммония при pH 1, создаваемом соляной кислотой [2]; реакцию можно также проводить как парофазное присоединение при 300–700 °C [3]



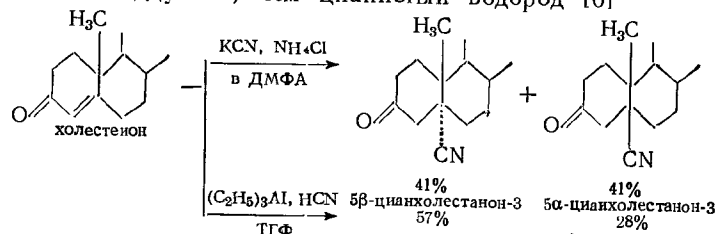
Цианистый водород присоединяется также к алкенам, но и в этом случае для протекания реакции наличие катализатора является существенным. В качестве катализаторов применяют окись алюминия, цианид кобальта на окиси алюминия, кобальт на окиси алюминия и дикоальтоктакарбонил [4]. При введении в алкен алкоксильных или карбоксильных заместителей присоединение протекает более легко. При присоединении к ненасыщенным соединениям типа $RCH=CHX$, где $X=COOR$, CN , COR , NO_2 или C_6H_5 , добавление катализатора не требуется, так как эту роль играет избыток цианида. Второй электроотрицательный заместитель этого типа в α -положении еще больше облегчает присоединение. Для α,β -ненасыщенных альдегидов, таких, как $RCH=CHCHO$, образование циангидрина преобладает над 1,4-присоединением; подобная реакция также наблюдается при присоединении к некоторым кетонам [1]. Реакцию 1,4-при-

соединения, напоминающую присоединение по Михаэлю (гл. 4 «Спирты», разд. Ж.8), широко применяют с превосходными результатами для получения моно- и дикарбоновых кислот и подобных соединений.

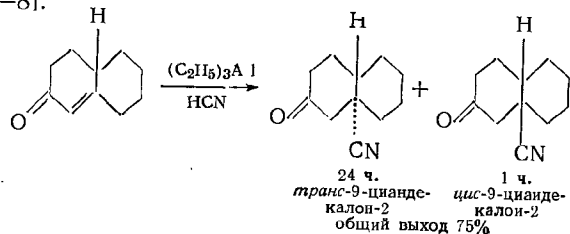
Значительно более эффективным реагентом гидроцианирования является диэтилалюминийцианид [5], получаемый, как показано ниже (метод проверен в «Синтезах органических препаратов»)



Этот реагент быстро присоединяется к ненасыщенным кетонам и, как и следовало ожидать, имеет стереоселективность, отличную от цианистого водорода. Приготовленный *in situ* реагент, который не так активен, как предварительно выделенный реагент, дает другое соотношение аддуктов, чем цианистый водород [6]



С некоторыми кетонами (см. ниже) стереоселективность даже еще выше [6—8].



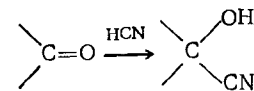
а) Получение нитрила α-фенил-β-бензоилпропионовой кислоты (93—96% из 1 моля бензальацетофенона, 1 моля ледяной уксусной кислоты и 2 молей цианистого калия в водном растворе этилового спирта при 35 °С) [9].

б) Другие примеры. 1) Нитрил β-(2-пиридил)пропионовой кислоты (67% из 1 моля 2-винилпиридина, 2 молей уксусного ангидрида и 2 молей цианистого калия в воде) [10].

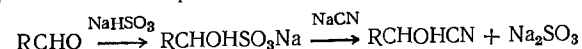
2) Нитрил изомасляной кислоты (конверсия 75% в расчете на цианид из цианистого водорода и пропилена в присутствии октакарбонилдикообальта и трифенилфосфина при 130 °С и 100 ат) [4].

3) Динитрил янтарной кислоты (95% из акрилонитрила и безводного цианистого водорода в присутствии 1—3% цианистого натрия при 30—50 °С) [11].

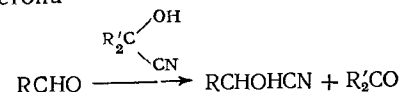
2. ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ЦИАНИСТОГО ВОДОРОДА



Для осуществления этого присоединения используют три основных метода [1]: 1) безводный цианистый водород можно добавлять к альдегиду или кетону, содержащему следы цианида щелочного металла, при температуре около 0 °С; 2) можно получать сначала продукт присоединения бисульфита натрия, который затем обрабатывать цианистым натрием



3) можно осуществлять взаимный обмен между альдегидом и циангидрином кетона

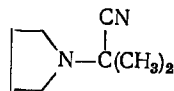


Первый метод пригоден для большинства альдегидов и кетонов. Его преимущество состоит в простоте выделения и очистки, так как вода и неорганические соли присутствуют в минимальных количествах. Выход по этому методу зависит от степени диссоциации циангидрина при равновесии. Эти величины сильно зависят от структуры карбонильного соединения и температуры. Использование второго метода позволяет избежать выделения дыма цианистого водорода и свести к минимуму образование бензоинов из ароматических альдегидов. Третий метод, представляющий интерес для синтеза низших водорастворимых циангидринов, также позволяет избежать работы с безводным цианистым водородом и упростить выделение, так как при этом не используются водные растворы неорганических солей.

Можно упомянуть о нескольких ограничениях метода присоединения цианистого водорода. Хотя присоединение к алифатическим альдегидам и кетонам и ароматическим альдегидам протекает удовлетворительно, в случае арилалкилкетонов выходы низкие, а с диарилкетонами реакции присоединения вообще не идут. α,β-Ненасыщенные кетоны и хиноны (примеры а и б) имеют тенденцию присоединять цианистый водород в 1,4-положение, тогда как легко енолизируемые кетоны обычно не дают удовлетворительных выходов циангидринов. Как уже указывалось, ароматические альдегиды подвергаются бензоиновой конденсации.

Этот синтез имеет значение в химии углеводов, поскольку он является одной из стадий хорошо известного метода Килиани — Фишера для перехода от какой-либо альдозы к следующему ближайшему гомологу. Он также пригоден и для синтеза других нитрилов, по-

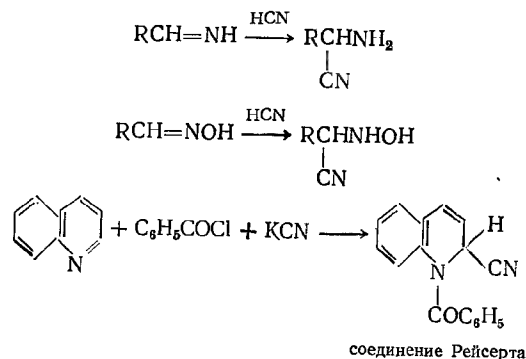
2) Нитрил α -(1-пирролидил)изомасляной кислоты (88,7% из ацетонциангидрина и пирролидина при температуре ниже темпера-



туры кипения смеси) [21].

3) 1,2-Ди-1-(1-циан)циклогексилгидразин (66—70% из циклогексанона, сульфата гидразина и цианистого натрия) [22]; это соединение можно окислить до азопроизводного и пиролизовать с получением 1,1'-дициан-1,1'-бициклогексила с выходом 65—69% [23].

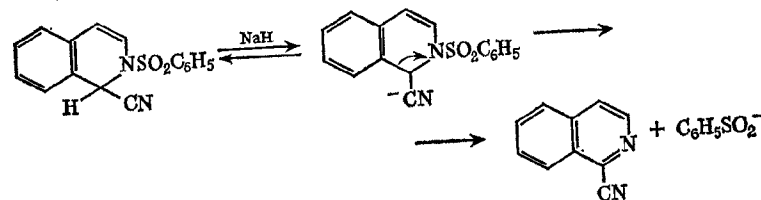
4. ИЗ АЗОМЕТИНОВ И ЦИАНИСТОГО ВОДОРОДА (И ПОДОБНЫЕ РЕАКЦИИ)



Цианистый водород легко присоединяется к иминам [24] и оксимам [25] с образованием α -аминонитрилов и α -оксиаминонитрилов соответственно (см. пример а). Фактически лучшие выходы были получены при использовании в качестве буфера смеси цианистого натрия и фосфата [26], хотя с успехом была использована и смесь цианистоводородной кислоты с пиридином. Выходы в таких реакциях присоединения удовлетворительные.

С момента публикации предыдущего обзора достигнут значительный прогресс в получении соединений Рейсера [28]. Наиболее общий метод заключается в использовании гетерогенной системы из смеси цианистого калия в воде и хинолина (или изохинолина) в хлористом метиле, к которой по каплям прибавляют хлорангидрид [29] (пример б). Метод применим ко всем замещенным хинолинам и изохинолинам, за исключением тех, которые имеют заместители в положениях 2 или 8 хинолина и в положениях 1 и 3 изохинолина. Соединения Рейсера можно превратить в карбонитрилы хинолина обработкой пятихлористым фосфором (пример в.1) или

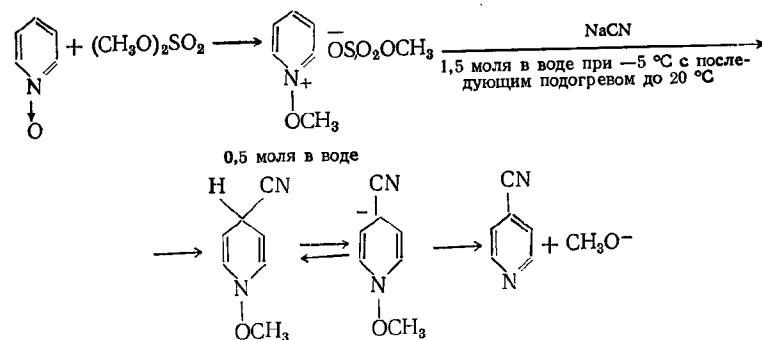
же обработкой сульфонильного соединения Рейсера сильным основанием (пример в.2).



К сожалению, в последнем случае выходы не всегда достаточно высоки; например, обработка хинолина и цианида бензолсульфохлоридом дает прямо нитрил хинальдиновой кислоты, но выход составляет только 24%. В таких условиях для впервые исследуемого гетероцикла лучше сначала попытаться провести реакцию с бензолсульфохлоридом и, если она будет неудачной, вернуться к приготовлению соединения Рейсера с хлористым бензоилом с последующей реакцией с пятихлористым фосфором.

Неводные системы, например бензол, также используют для получения соединений Рейсера [28], но они не имеют преимуществ перед гетерогенной системой вода — хлористый метил.

Цианпиридины и хинолины также получают по реакции, которая в некоторых чертах сходна с реакцией Рейсера [30]



Механизм реакции показан на примере образования 4-цианпиридина, но получаются как 4-, так и 2-цианпиридины с выходами соответственно 32 и 49%. Подобным образом N-окись хинолина дает 2-цианхинолин с выходом 93%: выходы 2-цианпроизводных вообще выше, чем выходы 4-цианпроизводных.

а) Получение α -оксиаминовалеронитрила. 20 г оксима масляного альдегида и 10 мл цианистого водорода перемешивают в пентановой эмульсии и затем через 24 ч добавляют еще 10 мл цианистого водорода; общее время перемешивания 60 ч. Сначала реакцию про-

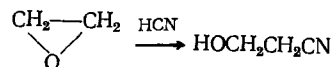
водят при 0 °С, потом при комнатной температуре; отфильтровывают твердое вещество и осаждают из смеси эфира с пентаном, получая выход 75% [31].

б) Получение 4-окси-1-бензоил-2-циан-1,2-дигидрохинолина (рейсеровское соединение 4-оксихинолина). К перемешиваемой смеси 0,016 моля 4-оксихинолина в 20 мл хлористого метилена и 0,048 моля цианистого калия в 8 мл воды в течение 2 ч по каплям добавляют еще 6—8 ч. Слой хлористого метилена отделяют, водный слой экстрагируют однократно хлористым метиленом. Объединенные органические слои промывают кислотой, основанием и водой и высушивают. После выпаривания получают желаемое соединение с выходом 98%. Для 38 производных хинолина и изохинолина выходы колеблются от 9 до 99% [29]. Этот метод является более общим, чем обычно применяемый [32].

в) Другие примеры. 1) *1-Цианизохинолин*. Смесь 130 г 1-циан-2-бензоил-1,2-дигидроизохинолина и 130 г пятихлористого фосфора растирают и нагревают при 125—130 °С до начала выделения хлористого водорода. Нагревание продолжают при кипячении, пока при охлаждении не получится темно-красная жидкость; после нейтрализации и перегонки с паром получают 62 г цианида с т. пл. 67—85 °С, после двух перекристаллизаций из смеси лигроин — бензол остается 41 г (53%) продукта с т. пл. 88—89 °С [33].

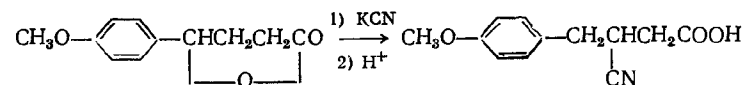
2) *Нитрил изохинальдиновой кислоты*. Бензолсульфонильное соединение Рейсера получают с выходом 90% при перемешивании смеси 77,5 г цианистого калия и 0,356 моля изохинолина в 625 мл воды, к которой в течение 2 ч добавляют 95 мл бензолсульфохлорида с последующим перемешиванием в течение еще 4 ч. Количественный выход нитрила получают при кипячении в ксилоле смеси 0,012 моля соединения Рейсера с 0,58 г гидроксида натрия (в виде 50%-ной дисперсии в масле). Хинолин, обработанный подобным образом, но без промежуточного образования соединения Рейсера дает нитрил хинальдиновой кислоты с выходом 24% [34].

5. ИЗ О-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ЦИАНИСТОГО ВОДОРОДА



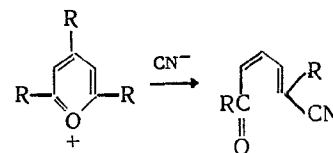
Расщепление колец циклических эфиров, лактонов и фталидов цианистым водородом приводит к образованию нитрилов. Например, окись этилена дает этиленциангидрин с почти количественным выходом при низкой температуре [35]. Фталиды образуют калиевую соль *о*-карбоксифенилацетонитрила при простом нагревании твердого вещества с цианистым калием (пример а). γ -Лактон γ -анизилмасляной кислоты с цианистым калием при 210 °С образует продукт,

при подкислении которого с выходом 30% получается γ -анизил- β -цианмасляная кислота [36]



Следует отметить, что присоединение протекает здесь таким же образом, как и в случае α,β -ненасыщенных кислот.

Соли пирилия раскрываются под действием цианида [37] с образованием кетонитрилов (об общих реакциях солей пирилия см. [38])



а) Получение *о*-карбоксифенилацетонитрила (67—83% из фталида и цианистого калия при 180—190 °С за 4—5 ч с последующим подкислением) [39].

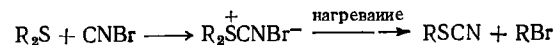
6. ИЗ СОЕДИНЕНИЙ ДИЦИАНА

Присоединение дициана и галогенциана к ненасыщенным соединениям детально не изучалось. В одном из недавних примеров указывается, что присоединение облегчается в присутствии электрофильных катализаторов (пример а).

Реакция Брауна [40] заключается в первоначальном присоединении бромциана к третичному амину с последующим термическим разложением четвертичной соли (пример б.1)

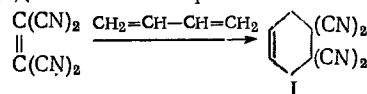


Подобной реакцией является расщепление сульфидов [41]



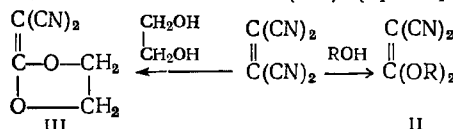
Цианазиды обычно присоединяются к олефинам с образованием триазолов, которые спонтанно распадаются на смесь алкилиден-

вой кислоты [50]. Он является также примером циануглерода — представителем класса соединений, привлекавших определенное внимание в последнее время [51]. Этот цианид при комнатной температуре быстро реагирует с бутадиеном, антраценом, 2-винилнафталином и другими 1,3-диенами с образованием тетрацианциклогексе-



4,4,5,5-тетрациан-
циклогексен-1

нов (I) [52]. Такое соединение имеет тенденцию образовывать с нуклеофильными реагентами соединения, в которых одна или две цианогруппы, находящиеся у одного атома углерода, замещаются на алкокси-, окси- или аминоарильную группу. Например, со спиртом тетрацианэтилен дает кеталь дицианкетена (II), тогда как с гликолем образуется циклический кеталь (III) (пример б.1)



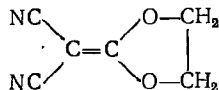
III

II

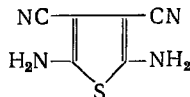
Здесь приведено только несколько примеров из большого числа необычных нитрилов, которые могут быть получены при использовании тетрацианоолефинов. О других реакциях см. работы [52, 53].

а) Получение нитрила β-(2-оксиэтилмеркапто)пропионовой кислоты $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ (92—94% из акрилонитрила и 2-меркаптоэтанола при умеренной температуре) [54].

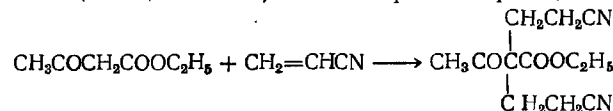
б) Другие примеры. 1) Этиленкеталь дицианкетена (77—85% из тетрацианэтилена и этиленгликоля в присутствии мочевины при 70—75 °C) [55]



2) 2,5-Диамино-3,4-дициантиофен (79—85% из тетрацианэтилена и сероводорода в ацетоне, сероуглероде и пиридине при 0—5 °C) [56].

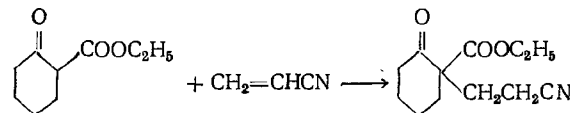


3) Нитрил γ-ацетил-γ-карбэтоксипимелиновой кислоты (77% из 0,1 моля этилацетата и 0,1 моля акрилонитрила, 30 мл изопро-



пилового спирта, 30 мл воды и 10 мл триэтиламина при 25 °C в течение суток) [47].

4) 2-β-Цианэтил-2-карбэтоксикиклогексанон (85% из 0,6 моля 2-карбэтоксикиклогексанона, 0,6 моля акрилонитрила и 3 мл



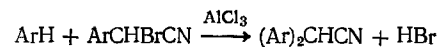
40%-ного тритона В в 100 мл диоксана в течение 3 ч при 25 °C) [57].

- Mowry D. T., Chem. Rev., **42**, 189 (1948).
- Fugate W. O., in Kirk R. E., Othmer D. F., «Encyclopedia of Chemical Technology», Vol. 1, The Interscience Publishers, New York, 1963, p. 344.
- Krebaum L. J., J. Org. Chem., **31**, 4103 (1966).
- Arthur P., Jr., et al., J. Am. Chem. Soc., **76**, 5364 (1954).
- Nagata W., Yoshioka M., Tetrahedron Letters, **1966**, 1913.
- Nagata W. et al., Tetrahedron Letters, **1962**, 461 и ранние работы.
- Nagata W. et al., Tetrahedron Letters, **1963**, 865.
- Nagata W. et al., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **11**, 226 (1963) [C. A., **59**, 7338 (1963)].
- Аллен Ч., Кимболл Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 358.
- Boekelheide V. et al., J. Am. Chem. Soc., **75**, 3243 (1953).
- [1], p. 229.
- Creighton A. M., Jackman L. M., J. Chem. Soc., **1960**, 3138.
- British Celanese Ltd., англ. пат. 593485 17/X 1947 [C. A., **42**, 1743 (1948)].
- Штейгер Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 46, 58, 63.
- Herbst R. M., Johnson T. B., J. Am. Chem. Soc., **54**, 2463 (1932).
- Luten D. B., Jr., J. Org. Chem., **3**, 588 (1939).
- Jacobson R. A., J. Am. Chem. Soc., **67**, 1996 (1945); **68**, 2628 (1946).
- Mathieu J., Allais A., Cahiers de Synthese Organique, Vol. 1, Masson et Cie., Paris, 1957, p. 112.
- Goodsan L. H., Christopher H., J. Am. Chem. Soc., **72**, 358 (1950).
- Аллен Ч., Ван Аллен Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 249.
- Moffett R. B., J. Org. Chem., **14**, 862 (1949).
- Оверберджер К. и др., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 246.
- Оверберджер К., Беренбаум М., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 248.
- Tiollais R., Bull. Soc. Chim. France, **14**, 966 (1947).
- Porter C. C., Hellerman L., J. Am. Chem. Soc., **66**, 1652 (1944).
- Lillevik H. A. et al., J. Org. Chem., **7**, 164 (1942).
- Adickes F., J. Prakt. Chem., **161**, 271 (1943).
- McEwen W. E., Cobb R. L., Chem. Rev., **55**, 511 (1955).
- Popp F. D. et al., J. Org. Chem., **26**, 4930 (1961); **27**, 297 (1962).
- Feely W. E., Beavers E. M., J. Am. Chem. Soc., **81**, 4004 (1959).
- Hurd C. D., Longfellow J. M., J. Org. Chem., **16**, 761 (1951).
- Вэйниток Дж., Бекельхейде В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 42.
- Padbury J. J., Lindwall H. G., J. Am. Chem. Soc., **67**, 1268 (1945).
- Popp F. D. et al., Chem. Ind. (London), **1965**, 140.
- [1], p. 244.

36. [1], p. 246.
37. Noller C. R., Chemistry of Organic Compounds, 3rd ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1965, p. 684.
38. Dimroth K., Angew. Chem., 72, 331 (1960).
39. Прайс Ч., Роджерс Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 267.
40. Хейгеман Х. А., Органические реакции, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 260; Bentley K. W., Technique of Organic Chemistry, Vol. 11, Interscience Publishers, New York, 1963, Pt. 2 p. 773.
41. Tarbell D. S., Harnish D. P., Chem. Rev., 49, 15 (1951).
42. Marsh F. D., Hermes M. E., J. Am. Chem. Soc., 86, 4506 (1964).
43. Iwai I. et al., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, 1446 (1964) [C. A., 62, 10366 (1965)].
44. Winterfeld K., Holschneider F. W., Chem. Ber., 64B, 137 (1931).
45. Anastassiou A. G., J. Org. Chem., 31, 1131 (1966).
46. Bruson H. A., Org. Reaktionen, 5, 79 (1949); Bicales N. M. in Kirk-Othmer, «Encyclopedia of Chemical Technology», Vol. 6, 2nd ed., Interscience Publishers, New York, 1965, p. 634.
47. Adamcik J. A. et al., J. Org. Chem., 28, 336 (1963).
48. Adamcik J. A. et al., J. Org. Chem., 29, 572 (1964).
49. Хейнингер С., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1960, сб. 10, стр. 74.
50. Карбони Р. А. Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1961, сб. 11, стр. 54.
51. McKusick B. C., Cairns T. L., in Kirk-Othmer, «Encyclopedia of Chemical Technology», Vol. 6, 2nd ed., Interscience Publishers, New York, 1965, p. 625.
52. Cairns T. L. et al., J. Am. Chem. Soc., 80, 2775 (1958).
53. Merrifield R. E., Phillips W. D., J. Am. Chem. Soc., 80, 2778 (1958); McKusick B. C. et al., J. Am. Chem. Soc., 80, 2806 (1958); Middleton W. J. et al., ibid., 80, 2832 (1958) и ранние работы.
54. Гершбейн Л., Херд Ч., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 402.
55. Дикинсон Ч. Л., Мельби Л. Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1961, сб. 11, стр. 72.
56. Миддлтон У. Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1961, сб. 11, стр. 11.
57. Sheehan J. C., Muttaw C. E., J. Am. Chem. Soc., 72, 2127 (1950).

Д. РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ

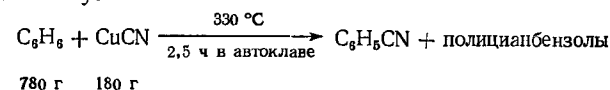
1. ИЗ АРЕНА И ЦИАНИЛИРУЮЩЕГО АГЕНТА (ВКЛЮЧАЯ РЕАКЦИЮ ФРИДЕЛЯ — КРАФТСА)



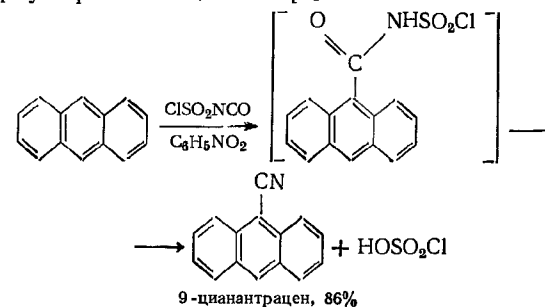
Реакция Фриделя — Крафтса не нашла широкого применения при синтезе нитрилов. Первые успешные попытки использовать ее в качестве препаративного метода были сделаны Каррером [1], синтезировавшим бензонитрил из бензола и бромциана с выходом 69% в расчете на бромциан. Позднее был получен ряд диарилацетонитрилов с выходами, обычно колеблющимися от 65 до 80% [2].

Опубликован патент [3], в котором описывается прямое введение нитрильной группы в бензол, по-видимому, по свободнорадикаль-

ному механизму:



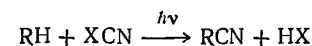
Недавно для введения нитрильной группы в арены был использован хлорсульфонилозиоцианат [4]



Этот метод привлекателен своей простотой. Подобное замещение происходит и в олефинах [5].

а) Получение дифенилацетонитрила. К 35 г чистого цианистого бензила (свободного от хлора) при 105—110 °С и перемешивании в течение 30 мин добавляют 17 мл брома. Спустя еще 30 мин при той же температуре сырой цианистый бромбензил растворяют в 150 мл бензола и в течение 20—30 мин вводят 42 г порошкообразного хлористого алюминия такими порциями, чтобы температура поддерживалась на уровне 45—50 °С. Затем реакционную смесь нагревают в течение 1 ч при 60—65 °С, отгоняют большую часть бензола, а горячий остаток обрабатывают смесью 400 г льда, 400 мл воды и 20 мл соляной кислоты. После перегонки с паром в течение 20 мин получают красноватое масло, которое быстро затвердевает. В результате очистки путем растворения в бензоле, промывания водой, высушивания и перегонки получают 49 г нитрила с т. кип. 121—125 °С/0,2 мм. После перекристаллизации из 1,2 ч. этилового спирта остается 43 г (74%) продукта с т. пл. 75 °С [2]; см. также [6].

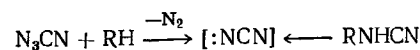
2. ИЗ АЛИФАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ЦИАНИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ



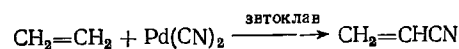
Замещение цианидом в алифатических соединениях редко используется как препаративный метод, но иногда позволяет прямым путем получить труднодоступные нитрилы, которые нельзя синтезировать другим методом [7]. Хлорциан можно возбудить либо непо-

средственно ультрафиолетовым светом, либо косвенно с помощью сенсibilизатора — хлористого ацетила или ацетона. Выходы низкие, но степень конверсии высокая, как это обычно бывает для многих фотохимических реакций. Замещение в углеводородах не специфично, за исключением, возможно, некоторого предпочтительного замещения третичного водородного атома. Облучение гептана и хлорциана дает смесь, по крайней мере, четырех октанонитрилов, а облучение смеси тетрагидрофурана и хлорциана — смесь 2- и 3-циантетрагидрофуранов (об экспериментальных подробностях см. пример а).

Цианамиды можно получать термическим разложением цианазидов (пример 6.1) в присутствии алкана

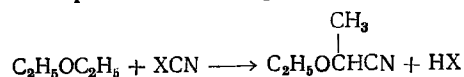


Наконец, по третьему типу замещения акрилонитрилы можно получать из олефинов и цианида палладия (пример 6.2):



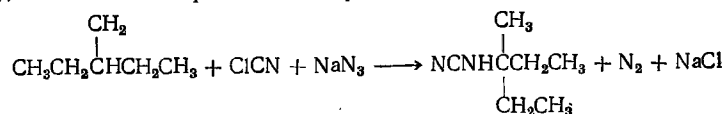
К сожалению, высшие гомологи этилена или циклические олефины дают худшие выходы нитрилов, чем сам этилен, из-за повышенной тенденции к диспропорционированию водорода.

а) Получение нитрила α -этоксипропионовой кислоты. По 1 молю



эфира и хлорциана, 0,05 моля ацетона (сенсibilизатор) и 18 г тонкоизмельченного бикарбоната натрия перемешивают в сосуде, продутом азотом и охлаждаемом водой. Смесь облучают в течение 1 ч ртутной лампой высокого давления, поддерживая температуру смеси на уровне 15—20 °С. Избыток хлорциана выдувают азотом, отфильтровывают бикарбонат натрия и хлористый натрий, фильтрат высушивают и фракционируют, получая 17 г желаемого соединения с т. кип. 129—131 °С. Выход низкий, но конверсия высока, судя по количеству возвращенного хлорциана [8].

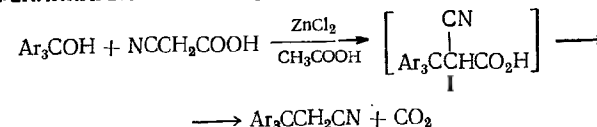
б) Другие примеры. 1) N-(3-Метил-3-амил)цианамид [41% из хлорциана и азидов натрия в 3-метилпентане, перемешиваемых при 0 °С (концентрация цианазидов в углеводороде не должна превышать 5%); избыток хлорциана выдувают, хлористый натрий удаляют



фильтрованием и фильтрат подогревают до 50 °С или до температуры, при которой наблюдается выделение азота [9].

2) Акрилонитрил [51% из 0,03 моля цианида палладия(II), 30 мл бензонитрила и этилена при давлении 55 ат в течение 5 ч в автоклаве] [10].

3. ИЗ ТРИФЕНИЛКАРБИНОЛОВ И ЦИАКУСНОЙ КИСЛОТЫ



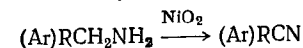
Эта реакция находит ограниченное применение, но интересна тем, что иллюстрирует атаку иона карбония на енольную форму $\text{NCCH}=\text{C}(\text{OH})_2$ активного метиленового соединения. Этот тип реакции имеет прецеденты (гл. 14 «Эфиры карбоновых кислот», разд. Б.8). Если реакцию проводить в отсутствие хлористого цинка, то можно выделить промежуточно образующуюся кислоту I наряду с продуктом, возникающим по реакции Риттера в результате атаки иона карбония на атом азота нитрильной группы.

а) Получение нитрила β,β -три-(4-хлорфенил)пропионовой кислоты. Смесь 728 г три-(4-хлорфенил)карбинола, 340 г циануксусной кислоты, 720 г ледяной уксусной кислоты и 137 г безводного хлористого цинка кипятят при перемешивании в течение 3 ч; из полученного прозрачного раствора при охлаждении выделяются кристаллы нитрила; их вес после фильтрования и промывания метиловым спиртом составляет 678 г (88%), т. пл. 170—172 °С [11].

1. Karrer P., Zeller E., Helv. Chim. Acta, 2, 482 (1919); Karrer P. et al., ibid., 3, 261 (1920).
2. Shapiro D., J. Org. Chem., 14, 839 (1949).
3. Toland W. G., Jr., пат. США 2780637, 5/11 1957 [C. A., 51, 13922 (1957)].
4. Lohaus G., герм. пат. 1259893, 1/11 1968 [C. A., 68, 6557 (1968)].
5. Matterstock K., Lohaus G., герм. пат. 1253704, 9/XI 1967 [C. A., 68, 6596 (1968)].
6. Робб Ч., Шульц Э., Сайтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 222.
7. Schönberg A., Preparative Organic Photochemistry, Springer Verlag, New York, 1968, p. 260.
8. Muller E., Huber H., Chem. Ber., 96, 2319 (1963) и ранние работы.
9. Anastassiou A. G., Simmons H. E., J. Am. Chem. Soc., 89, 3177 (1967).
10. Odaira Y. et al., J. Am. Chem. Soc., 88, 4105 (1966).
11. Schorr M., Ann. Chem., 661, 157 (1963).

Е. ОКИСЛЕНИЕ

1. ИЗ АМИНОВ (ДЕГИДРИРОВАНИЕ)

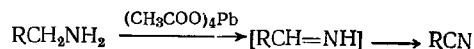


Для дегидрирования аминов, содержащих α -водородные атомы, до нитрилов используют различные приемы [1]. Одним из первых

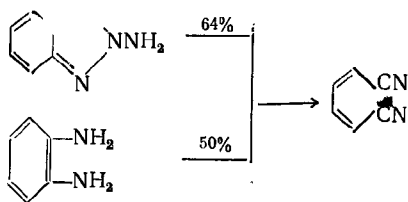
наблюдений в этой связи было образование нитрилов из алифатических амидов, содержащих более пяти атомов углерода, по реакции расщепления Гофмана, по-видимому, через первоначальную стадию образования первичного амина. Этот метод, в котором в качестве реагента берется хлорамин-Т в 0,2 н. едком натре или гипохлорите натрия, был успешно использован для превращения α -аминокислот в нитрилы (пример а) [2].

Использование в качестве реагента перекиси никеля, по-видимому, представляет собой один из наиболее многообещающих методов дегидрирования [3]. В этом случае бензольный раствор амина просто перемешивают с перекисью при комнатной температуре или при кипячении. Выходы от 55,5 до 87,5% были получены для ряда бензиламинов, тогда как три алифатических амина с длинной неразветвленной цепью дали выходы от 73 до 95,8%.

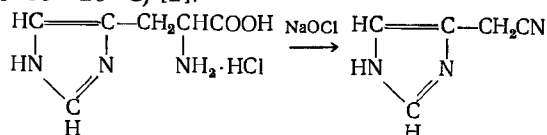
Третьим методом, приложимым к алифатическим аминам с α -метиленовыми группами, является окисление тетраацетатом свинца (1 моль амина на 2 моля ацетата) в бензоле [4]. Эта реакция, по-видимому, протекает следующим образом:



Выходы не превышают 61%. Тот же окислитель превращает как 2-аминобензотриазол [5], так и *o*-фенилендиамин [6] в динитрил *цис*, *цис*-муконовой кислоты



а) Получение цианметилимидазола (73—76% сырого продукта из моногидрата солянокислого гистидина и раствора гипохлорита натрия при 10—20 °C) [2].



б) Получение *n*-метоксибензонитрила (87,5% из *n*-метоксибензиламина и перекиси никеля в бензоле) [3].

2. ИЗ ПЕРВИЧНЫХ СПИРТОВ ИЛИ АЛЬДЕГИДОВ И АММИАКА



Сообщено о нескольких методах одностадийного превращения первичных спиртов или альдегидов в нитрилы. По первому методу бутиловый спирт и аммиак, пропускаемые над катализатором, содержащим 3% восстановленного никеля на активированной окиси алюминия при 300 °C, дают нитрил масляной кислоты с выходом 81,5% [7]. Согласно второму методу, ароматические альдегиды образуют нитрилы с выходами, обычно составляющими 70%, при взаимодействии со вторичным кислым фосфатом аммония, нитропропаном и ледяной уксусной кислотой [8]. По третьему методу первичные ароматические спирты или альдегиды можно превращать в нитрилы окислением в метанольном растворе аммиака, содержащем сильное основание, например метилат натрия, и комплекс меди [9]. Для ряда ароматических альдегидов, которые обычно дают лучшие выходы, чем соответствующие первичные спирты, выходы колебались от 40 до 90%. Четвертый метод [10] заключается в обработке альдегида в бензоле аммиаком и тетраацетатом свинца. По этому способу лучшие результаты были также получены с ароматическими альдегидами, выходы для которых составляли от 64 до 90%.

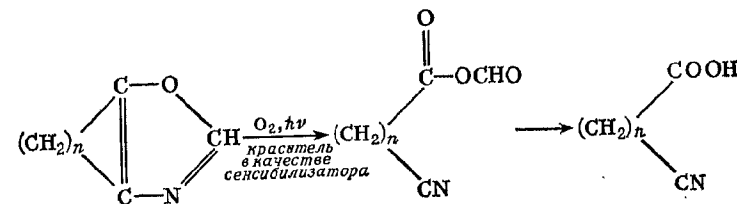
Полагают, что в трех последних методах сначала образуется основание Шиффа $\text{ArCH}=\text{NH}$, которое затем окисляется в нитрил ArCN .

а) Получение бензонитрила. Через 400 мл раствора 4 ммоль дигидрата хлорида меди(II), 400 ммоль аммиака, 30 ммоль метилата натрия и 100 ммоль бензальдегида в метиловом спирте при 30 °C барботируют кислород. Через 6 ч смесь разбавляют водой, подкисляют и экстрагируют эфиром. После отгонки эфира и удаления непрореагировавшего альдегида за счет образования бисульфитного аддукта и перегонки получают бензонитрил с выходом 79% [9].

б) Получение *n*-хлорбензонитрила (90% из *n*-хлорбензальдегида, аммиака и тетраацетата свинца в бензоле) [10].

3. ИЗ ОКСАЗОЛОВ

Оксазолы, полученные из ацилоинов и формамида, можно превратить в цианкарбоновые кислоты с помощью кислорода, активированного светом [11]



а) Получение δ -цианвалериановой кислоты [4,5-тетраметил-оксазол ($n = 4$) облучают в хлористом метиле в течение 12—14 ч

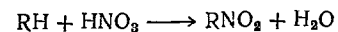
лампой мощностью 275 Вт при одновременном пропускании сухого кислорода через перемешиваемый раствор, содержащий сенсibilизатор, метиленовый синий; полученный после отгонки растворителя ангидрид дает во время переработки желаемую цианкарбоновую кислоту; выход в расчете на оксазол составляет 80—90% [11].

1. Mowry D. T., Chem. Rev., 42, 247 (1948).
2. Bauer H., Tabor H., Biochem. Prep., 5, 97 (1957).
3. Nakagawa K., Tsuji T., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 11, 296 (1963) [C.A., 59, 3827 (1963)].
4. Mihailović N. Lj. et al., Tetrahedron Letters, 1965, 461.
5. Campbell C. D., Rees C. W., Chem. Commun., 1965, 192.
6. Nakagawa K., Onoue H., Chem. Commun., 1965, 396.
7. Попов М. А., Шуйкин Н. И., Изв. АН СССР, сер. хим., 1958, 713.
8. Blatter H. M. et al., J. Am. Chem. Soc., 83, 2203 (1961); Org. Syn., 43, 58 (1963).
9. Brackman W., Smit P. J., Rec. Trav. Chim., 82, 757 (1963).
10. Parâmeswaran K. N., Friedman O. M., Chem. Ind. (London), 1965, 988.
11. Wasserman H. H., Druckrey E., J. Am. Chem. Soc., 90, 2440 (1968).

НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

А. ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

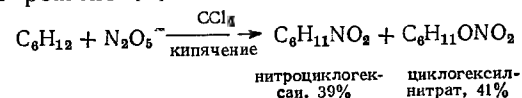
1. ИЗ АЛИФАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (ЗАМЕЩЕНИЕ)



Этот синтез широко применяется на практике, поэтому ему посвящена обширная литература. Опубликовано несколько обзоров [1]. Эта реакция, по-видимому, протекает по свободнорадикальному механизму, часто через двуокись азота [2]. Некоторые интересные и, по-видимому, забытые работы описаны у Губен-Вейля [3] и будут рассмотрены ниже.

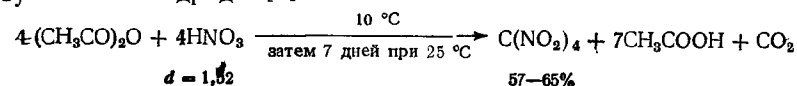
Алканы

Алканы можно нитровать азотной кислотой в жидкой или паровой фазе, причем большее значение имеет последний процесс. Для проведения быстрой реакции температуру поддерживают в пределах 375—450 °С. В этих условиях из *n*-бутана, например, образуются все возможные мононитробутаны наряду с некоторым количеством 1-нитропропана, нитроэтана и нитрометана. Образование таких смесей уменьшает применимость метода для синтеза в лаборатории, хотя он представляет собой важный промышленный метод получения нитроалканов. В противоположность современной взглядом, согласно которым разбавленную азотную кислоту считают просто окислителем, по более старым данным немецких исследователей значительные количества нитроалканов можно получать простым нагреванием углеводорода с разбавленной азотной кислотой ($d = 1,05$) в закрытом сосуде при 105—108 °С (пример а). Таким путем нитруются как алифатические, так и жирно-ароматические углеводороды. Правда, пятиокись азота, которую из-за ее высокой активности следует разбавлять четыреххлористым углеродом, не менее эффективный реагент [4]

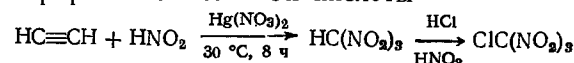


Реакция циклогексана с хлористым нитрилом при освещении дает не нитроциклогексан, а оксим циклогексанона и в качестве побочного продукта хлористый циклогексил [5].

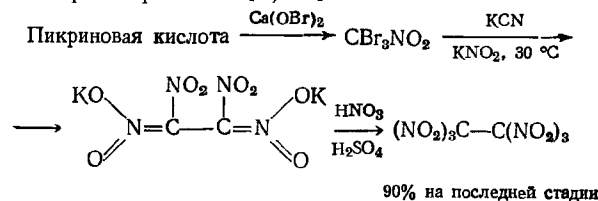
Для синтеза полинитроалканов используют, как показано ниже, косвенные методы. Тетранитрометан можно получать нитрованием уксусного ангидрида [6]



хотя выход значительно выше (90%) при взаимодействии кетена с азотной кислотой [7]. Хлортринитрометан был приготовлен нитрованием ацетилена дымящей азотной кислотой в присутствии каталитических количеств нитрата ртути(II) [8] с последующим добавлением концентрированной соляной кислоты



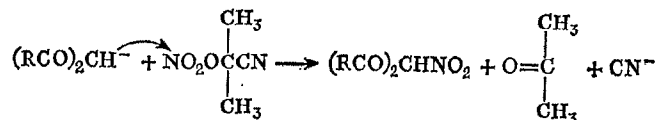
Гексанитроэтан можно получить с выходом 90% нитрованием дикальевой соли тетранитроэтана [9, 10]



Работа с полинитросоединениями требует особой осторожности. Так, гексанитроэтан используется в качестве компонента ракетного топлива, поэтому в современных лабораториях, где ведутся работы с этими соединениями, используются специальные вытяжные шкафы в изолированных комнатах.

Активные метиленовые соединения

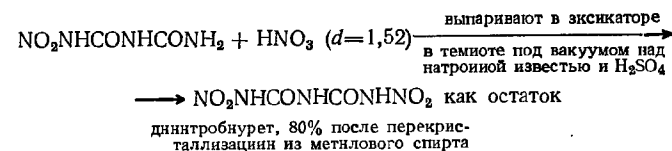
При нитровании активных метиленовых соединений наблюдается специфическая реакция. Например, этиловый эфир нитромалоновой кислоты можно получить с выходом 92% из этилового эфира малоновой кислоты и дымящей азотной кислоты [11], тогда как нитрование диэтилового эфира изобутилмалоновой кислоты смесью 100%-ной азотной и полифосфорной кислот дает эфир изобутилмалоновой кислоты с выходом 78% [12]. Очень удобным реагентом для нитрования активных метиленовых соединений в основных растворах является нитрат ацетонциангидрина (пример в.1). Фактически эту реакцию можно рассматривать как $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещение



Этилнитрат ведет себя до некоторой степени аналогично, но, по видимому, менее эффективен (разд. Б.3).

Амины и амиды

Для получения нитроаминов RNHNO_2 можно использовать нитрат ацетонциангидрина (пример в.2); равным ему по эффективности реагентом является пятиокись азота [13]. Получение пятиокиси азота описано в работах [14]. Некоторые амиды можно нитровать азотной кислотой [15]



Спирты

Спирты можно пронитровать до эфиров азотной кислоты. Эта реакция настолько хорошо известна, что будет дана лишь одна самая последняя ссылка на работы в этой области [16].

а) **Получение α -нитроэтилбензола.** Этилбензол и 5—6 ч. разбавленной азотной кислоты с $d = 1,075$ помещают в герметичную колбу и нагревают в течение нескольких часов при температуре, не превышающей 105—108 °С. После экстрагирования и фракционирования получают продукт с выходом 44% [17]; см. также [18].

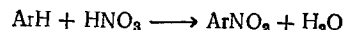
б) **Получение диэтилового эфира изобутилнитромалоновой кислоты** (78% из диэтилового эфира изобутилмалоновой кислоты и 100%-ных азотной и полифосфорной кислот при 60 °С) [12].

в) **Другие примеры.** 1) **Диэтиловый эфир нитромалоновой кислоты** (45% из 0,3 моля диэтилового эфира малоновой кислоты, 0,3 моля гидроксида натрия в тетрагидрофуране, к которым добавляют 0,1 моля нитрата ацетонциангидрина, после чего смесь перемешивают при кипячении в течение 2 ч; непрореагировавший гидрид натрия разрушают спиртом, все содержимое выливают в смесь кислоты и льда (*осторожно!* HCN) и экстрагируют эфиром; затем эфир экстрагируют 10%-ным едким натром, щелочной слой подкисляют и масло перегоняют; этилат натрия нельзя применять, поскольку он реагирует с нитроэфиром) [19].

2) **N-Нитроморфолин** (57—64% из 0,4 моля морфолина и 0,2 моля нитрата ацетонциангидрина, осторожно нагреваемых до 60 °С, после чего температура поднимается до 110 °С и затем поддерживается при 80 °С в течение 1 ч; смесь выливают в 10%-ную кислоту (*осторожно!* HCN) и экстрагируют хлористым метиленом; твердое вещество в концентрате перекристаллизовывают из этилового спирта и получают продукт с т. пл. 52—54 °С. Для проведения синтеза

в больших масштабах или в случае других аминов в качестве растворителя, обеспечивающего спокойное протекание реакции, можно применять ацетонитрил) [20].

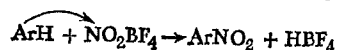
2. ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ



Нитрование — наиболее гибкая и эффективная реакция из всех реакций ароматического замещения, за исключением реакции Фриделя — Крафта. Общие ссылки по этому вопросу см. в работах [21, 22].

В случае легко нитрующихся ароматических колец можно применять 68%-ную азотную кислоту с $d = 1,42$ или дымящую 98%-ную азотную кислоту с $d = 1,49$. Бесцветную дымящую азотную кислоту получают вакуумной перегонкой при температуре ниже 0 °C; при 25 °C она краснеет из-за присутствия окислов азота. Безводную азотную кислоту ($d = 1,51$) приготавливают перегонкой дымящей азотной кислоты из равного объема серной кислоты [6]. Обычно применяют нитрующую смесь HNO_3 и H_2SO_4 (используют обычные кислоты для случаев легко протекающего нитрования и дымящие кислоты для трудно нитруемых соединений или для введения нескольких нитрогрупп). Иногда выбор сделать трудно. Для контроля за количеством нитрующего реагента и для сведения к минимуму количества накапливающейся воды в системе лучше всего применять смесь нитрата калия и серной кислоты. Конечно, вода непосредственного влияния на процесс нитрования не оказывает, поскольку это необратимая реакция, но она влияет на выбор типа нитрующего агента. Наиболее мощный нитрующий агент должен

давать ион нитрония NO_2^+ в среде, по возможности полностью освобожденной от анионов, а те анионы, которые присутствуют в небольшом количестве, должны быть стабильными, например BF_4^- , AlCl_4^- и HSO_4^- . Из этих агентов наиболее важным является тетрафторборат нитрония [23, 24]. В апротонных растворителях типа сульфолана агенты ведут себя таким образом, как будто арильная группа вытесняет группу BF_4^- из ионной пары

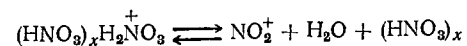


В сильноокислой среде, например 100%-ной серной кислоте, тетрафторборат нитрония — мощный нитрующий агент, что предполагает более высокую концентрацию иона нитрония или, что менее вероятно, хотя и не невозможно, участие протонированного иона нитрония NO_2H^{2+} . (О свободнорадикальном механизме нитрования см. [2].)

Тетрафторборат нитрония предпочтительно используется для нитрования ароматических соединений, например нитрилов, которые

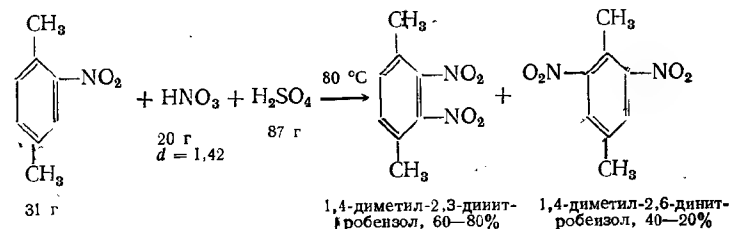
чувствительны к катализируемому кислотами гидролизу. Хотя одну нитрогруппу в нитрилы можно ввести при действии обычных реагентов, две нитрогруппы таким путем ввести не удается. С другой стороны, тетрафторборат нитрония в неводных системах, свободных от кислоты, позволяет вводить две нитрогруппы [23, 25] (см. также пример 6.8). Пиросульфат нитрония ($\text{NO}_2\text{HS}_2\text{O}_7$) в 100%-ной серной кислоте способен образовывать с выходом 40% фтористый пикрил из 2,4-динитрофторбензола (пример 6.6). Для ускорения нитрования можно также повышать температуру, однако это не всегда возможно из-за присутствия сильных окислителей. Вообще, любой процесс нитрования, проводимый при 130–150 °C, связан с риском.

Азотная кислота в уксусной кислоте представляет собой мягкий нитрующий агент, использующийся для получения нитрополиалкилбензолов. Другим мягким нитрующим агентом является раствор азотной кислоты в четыреххлористом углероде, обладающий весьма необычным свойством: скорость нитрования мезитилена этим реагентом при 0 °C в 300 раз выше, чем при 40 °C [26]. Для объяснения этого предполагают, что более высоко ассоциированные формы азотной кислоты (при более низких температурах) могут давать относительно более высокую концентрацию иона нитрония



Еще более мягкие методы, но несколько специфичные для фенолов и анилинов, заключаются в применении тетранитрометана (пример 6.14 и недавнее обсуждение [27]) и разбавленной азотистой кислоты для нитрозирования преимущественно в *para*-положение с последующим окислением до нитросоединения (пример 6.16 и гл. 5 «Фенолы», разд. Г.3 и Г.4).

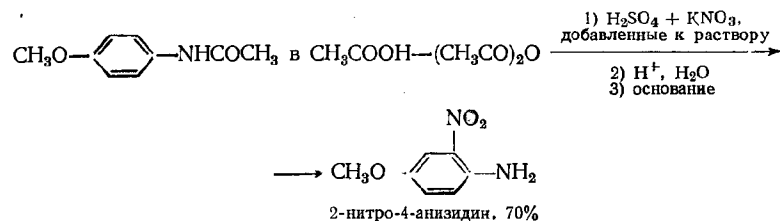
Правила ориентации и представления о механизме для других типов ароматического замещения были рассмотрены в гл. 1 «Алканы», разд. Г.1, и гл. 7 «Галогенпроизводные», разд. Г.1 и Г.5, поэтому обсуждение в данной главе ограничивается рассмотрением нитрования. Нитрование алкилбензолов дает главным образом *o*- и *p*-нитроалкилбензолы. Количество *m*-нитротолуола составляет около 2%, но может быть увеличено до 4,3% при 60 °C. Вторая нитрогруппа направляется в *meta*-положение по отношению к первой, если это положение не занято, но известны и исключения [28]



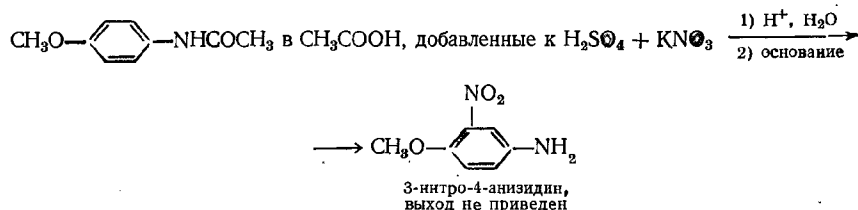
Обычно образуется главным образом *м*-динитропроизводное; среди изомеров, получающихся в меньших количествах, соотношение динитропроизводных *орто/пара* всегда больше 1, так как *пара*-положение по отношению к первой нитрогруппе наиболее дезактивировано. Например, нитрование нитробензола дает 93% *м*-, около 6% *о*- и менее 1% *п*-динитробензола (в работе [29] приведено большее число примеров).

Фенолы и анилины нитруются очень легко; более того, их используют для того, чтобы обеспечить определенную ориентацию входящей нитрогруппы. Ацетанилид при действии нитрующей смеси дает около 90% *п*-нитроацетанилида. Нитрование анилина в 100%-ной серной кислоте дает 64% *м*- и 36% *п*-нитроанилинов. Чистый *м*-нитроанилин более удобно получать восстановлением *м*-динитробензола. Однако сила применяемой кислоты может оказаться полезным средством для контроля ориентации при нитровании [30].

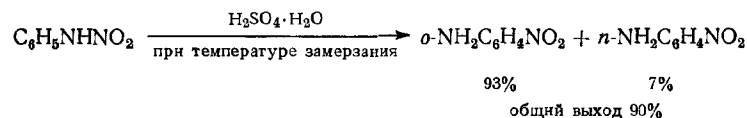
Метод с использованием слабой кислоты:



Метод с использованием сильной кислоты:



Используя участие заместителя при атаке кольца, можно получить высокий выход *о*-нитроанилинов из нитроаминов [31]



Нитрамины можно получать с использованием нитрата ацетонциангидрина (разд. А.1) или в ограниченном числе случаев нитрозированием вторичных аминов с последующими окислением и атакой кольца (пример 6.15). Утверждают также, что *о*- и *п*-нитроацетани-

лиды в отношении от 4,0 до 9,1 образуются с удовлетворительными выходами при нитровании соответствующего ацетанилида ацетилнитратом (азотной кислотой в уксусном ангидриде) [32]. Это соотношение частично подтверждается тем, что при нитровании *о*-толуидина с выходом 49—55% был получен 2-амино-3-нитротолуол [33]. Ацетилнитрат может образовывать водородные связи с ацетиламидной группой, направляя нитрующий агент в *орто*-положение.

Нитрование фенолов с образованием большого количества (около 60%) *о*-нитрофенола можно проводить разбавленной азотной кислотой [34]. *орто*-Изомер легко отделяется от *пара*-изомера ввиду значительно более высокой летучести. *м*-Нитрофенол лучше получать из *м*-нитроанилина. Оксинитрование углеводородов в нитрофенолы обсуждалось в гл. 5 «Фенолы», разд. Г.4.

Нафталин легко нитруется с образованием примерно 10 ч. α - и 1 ч. β -нитронафталинов [35]. Вторая нитрогруппа входит в незамещенное кольцо, давая примерно 2 ч. 1,8-динитро- и 1 ч. 1,5-динитронафталинов [36]. Порядок ориентации аналогичен и для других полициклических соединений: первая нитрогруппа очень легко вступает в наиболее активное положение, а вторая — в другое кольцо полициклического соединения.

Нитрование гетероциклических соединений охватывает настолько широкую область, что здесь будет дано только краткое обсуждение. Для конкретных примеров следует обращаться к монографиям [37, 38], посвященным химии гетероциклов, и к обзору по нитрованию гетероциклических азотсодержащих соединений [39]. Условия нитрования меняются от очень мягких в случае гетероциклов с низкой степенью ароматичности, например тиафена [40] или пиррола [39], до очень жестких в случае азотсодержащих гетероциклов с высокой степенью ароматичности и дезактивирующихся за счет образования солей. Например, пиридин в дымящей серной кислоте с нитратом калия при 300 °С дает около 20% 3-нитропиридина [41]. Несомненно, этот метод может быть улучшен. С другой стороны, N-окись пиридина легко нитруется и образуется N-окись 4-нитропиридина (пример 6.2).

Ниже перечислены некоторые продукты нитрования, синтез которых описан в сборниках «Синтезы органических препаратов» (в скобках приведены номер сборника полужирным шрифтом и страница): *м*-нитроацетофенон (2, 361), *м*-нитробензальдегид (4, 183), метиловый эфир *м*-нитробензойной кислоты (1, 260), 3,5-динитробензойная кислота (3, 214), 4-нитрофталимид (2, 389), 2-нитрофлуорен (2, 385), *п*-нитробензилцианид (1, 293), динитродурол (2, 262), 1,3-динитро-4,6-дихлорбензол (12, 149) и в сборниках «Organic Syntheses»: 2,4,5,7-тетранитрофлуоренон [42, 95 (1962)] и *о*-амино-*п*'-нитробифенил из *о*-аминобифенила [46, 85 (1966)]. Некоторые случаи необычных реакций нитрования можно найти в примерах 6.12 — 6.16.

а) Получение 2,6-динитроанилина (30—36% в расчете на хлорбензол, который сначала превращают в калиевую соль 1-хлор-

2,6-динитро-4-бензолсульфокислоты при действии нитрата калия и серной кислоты, затем в соответствующее аминопроизводное с помощью гидроокиси аммония и, наконец, в 2,6-динитроанилин действием водной серной кислоты) [42].

6) **Другие примеры.** 1) 6-Нитровератровый альдегид (73—79% из вератрового альдегида и концентрированной азотной кислоты при 18—22 °C) [43].

2) N-Окись 3-метил-4-нитропиридина (70—73% из N-окиси 3-метилпиридина, дымящей азотной кислоты и концентрированной серной кислоты) [44].

3) 2-Нитро-4-цимол (78—82% из *n*-цимола, ледяной уксусной кислоты и смеси концентрированной серной и азотной кислот при температуре от —10 до —15 °C) [45].

4) Пикриновая кислота (90% из 1 моля фенола, дисульфонированного 300 г 100%-ной серной кислоты при 100—110 °C, охлажденного до 0 °C, после чего к нему по каплям добавляют 3,5 моля азотной кислоты в виде 50%-ной нитрующей смеси; порцию 55 мл нагревают до 110—125 °C до прекращения пенообразования и затем остальную часть добавляют по каплям к этой порции, поддерживая температуру 110—125 °C) [46].

5) 4-Нитро-1,3-ксилол (98% из 1 моля *m*-ксилола, 1,1 моля 81%-ной серной кислоты и 1,1 моля концентрированной азотной кислоты при 30 °C в течение 1 ч) [47].

6) Фтористый пикрил [40% из 0,05 моля 2,4-динитрофторбензола, 60 г 100%-ной серной кислоты, 0,15 моля тетрафторбората (или пиросульфата) нитрония, нагреваемых при 110—120 °C в течение 12 ч] [23].

7) *n*-Хлорнитробензол (89% из 0,1 моля четыреххлористого титана и 0,4 моля хлорбензола при 0 °C, к которым добавляют 0,2 моля хлористого нитрила, после чего смеси дают нагреться до комнатной температуры) [23].

8) 3,5-Динитро-2-толунитрил (48—53% из *o*-толунитрила и тетрафторбората нитрония в тетраметилсульфоне) [48].

9) *m*-Динитробензол (87% из 0,25 моля нитробензола и 0,3 моля дымящей азотной кислоты, насыщенной 17 г трехфтористого бора, нагретых до 80 °C) [49].

10) Тринитробензол («хороший» выход из *m*-динитробензола в дымящей азотной и 60%-ной дымящей серной кислоты при 110 °C [50]; это соединение обычно получают окислением 2,4,6-тринитротолуола с последующим декарбоксилированием образующейся кислоты) [51].

11) 5-Бром-8-нитроизохинолин (96% из 5-бромизохинолина и нитрата калия в серной кислоте) [52].

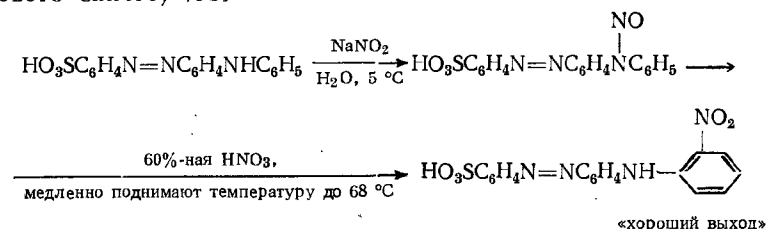
12) Хлорангидрид *m*-нитробензойной кислоты (90% из хлористого бензоила и пятиокиси азота в четыреххлористом углеороде, содержащем суспензию фосфорного ангидрида при —10 °C; гидролиз не происходит; неразбавленная четыреххлористым углеородом

пятиокись азота может слишком энергично взаимодействовать с ароматическими соединениями) [53].

13) *o*-Динитробензол (91,7% обработкой 1 г *o*-нитрофенилмеркурхлорида 30 мл азотной кислоты с $d = 1,386$ при 95 °C в течение 10 мин; меркурирование нитробензола ацетатом ртути(II) дает смесь 37% *o*- и 57% *m*-производных, из которых первое можно выделить экстрагированием холодным ацетоном) [54].

14) Соль 2-нитро-4-метилдиметиланилина и нитроформа (71% из 1 экв N,N-диметил-*p*-толуидина и 1 экв борной кислоты в спирте, в который добавлен 1 экв тетранитрометана; этот реагент нитрует фенолы в пиридине) [55].

15) *n'*-(*o*-Нитрофениламино)азобензол-*n*-сульфокислота (азожелтый) (метиленовый зеленый подобным образом получают из метиленового синего) [56]

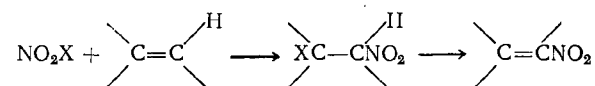


16) 2-Хлор-6-нитротимол (из 2 г 6-хлортимола в гексане, выдержанных в течение недели над значительным объемом воды, содержащей нитрит натрия и избыток соляной кислоты; эта методика полезна для фенола и анилинов, которые легко окисляются) [57].

17) 5,7-Динитро-8-оксихинолин (54% из 0,6 г 5-нитро-8-оксихинолина, 0,67 г нитрита натрия при кипячении в течение 15 мин в 200 мл 1%-ной азотной кислоты) [58].

18) 3-Окси-2-нитропиридин (74% из 1 моля 3-оксипиридина в 650 мл концентрированной серной кислоты, к которой добавляют смесь 48 мл азотной кислоты с $d = 1,5$ и 92 мл концентрированной серной кислоты с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси была 40—45 °C; если в 2-положении 3-оксипиридина имеется алкильная группа, нитрование происходит в положении 4) [59].

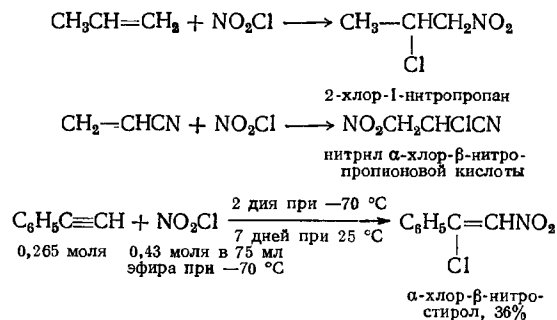
3. ИЗ ОЛЕФИНОВ (ПРИСОЕДИНЕНИЕ) И ИХ АДДУКТОВ [ЭЛИМИНИРОВАНИЕ]



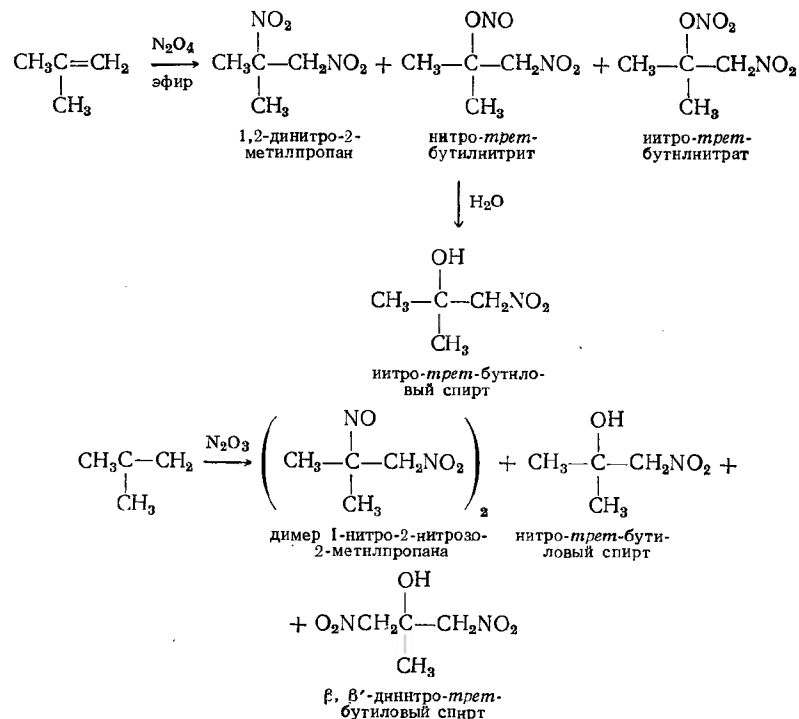
К числу реагентов, содержащих нитрогруппу и легко присоединяющихся к олефинам, относятся хлористый нитрил [60] (см. также [61]), четырехокись азота N₂O₄ [62] и трехокись азота N₂O₃ [63]. Дымящую азотную кислоту, действие которой, вероятно, обусловле-

но присутствующими окислами азота, применяют для нитрования ненасыщенных стероидов (пример 6.6).

Хлористый нитрил, представляющий собой NO_2^+Cl^- , непосредственно присоединяется к ненасыщенным соединениям [64]

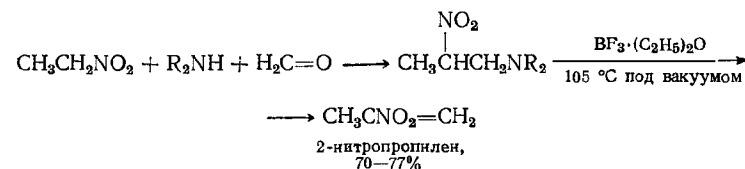


Однако некоторые аспекты присоединения четырех- и трехокисей азота дают основание предполагать наличие свободнорадикальных стадий (примеры а и б.2; см. также [65])



При присоединении четырехокиси азота преобладает образование динитроалкана. Нитроолефины могут быть получены из этих аддуктов, причем аддукты можно и не выделять. Такие основные реагенты, как безводный ацетат натрия [60], пиридин [60, 66], N,N-диметиламин [60], едкое кали [67] и наилучший из всех триэтиламин (пример 6.3), используются для нитрогалогенидов, безводный ацетат натрия и уксусный ангидрид [68], карбонат [69] и бикарбонат [70] натрия — для нитроацетатов (получение см. пример 6.7) и едкий натр [63] — для динитросоединений. Выходы нитроолефинов колеблются от 70 до 95%. При взаимодействии 1-хлор-1-нитропропана с едким кали был получен с низким выходом 3,4-динитрогексен-3 [67].

Нитроолефины можно также синтезировать по реакции элиминирования из оснований Манниха, приготовленных из нитроалканов [71]



а) Получение метилового эфира 2-хлор-3-нитропропионовой кислоты (70% из метилакрилата в эфире при 0 °С, через который барботируют хлористый нитрил; следует проводить фракционирование для очистки от примесей — 2,3-дихлор- и, возможно, 2,3-динитропропионатов) [60].

б) Другие примеры. 1) 2-Хлор-1-нитропропан (40% из пропилен в четыреххлористом углеводе, через который при 0 °С пропускают хлористый нитрил) [72].

2) 1,2-Динитро-2-метилпропан [42% из изобутилена в эфире при 0 °С, через который пропускают четырехокись азота; после гидролиза, помимо основного продукта реакции, выделены 1-нитро-2-метилпропанол-2 (28%) и небольшое количество 1,3-динитро-2-метилпропанола-2; аналогичная реакция трехокиси азота с 29 г изобутилена дает 16,6 г димера 1-нитро-2-нитрозоизобутана, 8,9 г нитро-трет-бутилового спирта и 3 г 1,3-динитро-2-метилпропанола-2 [63].

3) 1-Нитроциклооктен [96% из 0,43 моля четырехокиси азота в 150 мл эфира при 9—12 °С, к которым в течение 24 мин добавляют 0,4 моля циклооктена при одновременном барботировании через смесь 13 ммоль кислорода (большее количество кислорода повышает выход побочного продукта, нитрокетона; в отсутствие кислорода получается низкий выход основного продукта); затем при 4—12 °С добавляют 1,2 моля триэтиламина] [73].

4) 1-Хлор-1-бром-2-нитроэтан (85% из бромистого винила и хлористого нитрила при низкой температуре) [74].

5) Метилловый эфир 3-нитроакриловой кислоты [92% из метилового эфира 2-хлор-3-нитропропионовой кислоты (пример а) и безводного ацетата натрия, перемешиваемых в эфире] [60].

6) 6-Нитрохолестерилацетат (79% из холестерилацетата и дымящей азотной кислоты в эфире с последующей обработкой водным едким натром) [75].

7) транс-1-Ацетокси-2-нитро-1-фенилциклогексан (49% из 0,05 моля 70%-ной азотной кислоты в 35 мл уксусного ангидрида при —20 °С, к которому в течение 5 мин добавляли 0,025 моля 1-фенилциклогексана в 10 мл уксусного ангидрида; хроматографирование на колонке, наполненной силикагелем, дает помимо основного продукта нитроолефины и 19% цис-изомера получаемого соединения) [76].

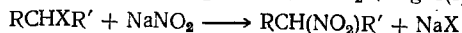
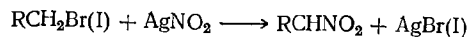
- Hass H. B., Riley E. F., Chem. Rev., 32, 373 (1943); Levy N., Rose J. D., Quart. Rev. (London), 1, 358 (1947); Martin J. L., Baker P. J., Jr., in Kirk-Othmer, «Encyclopedia of Chemical Technology», 2nd ed., Vol. 13, Interscience Publishers, New York, 1967, p. 864; Тончиев А. В., Нитрование углеводородов и других органических соединений, изд-во АН СССР, М., 1956; Корнблум Н., Органические реакции, ИЛ, М., 1965, сб. 12, стр. 117; Noble P., Jr., et al., Chem. Rev., 64, 19 (1964).
- Titov A. I., Tetrahedron, 19, 557 (1963).
- Houben J., Die Methoden der Organischen Chemie, Vol. 4, 3rd ed., G. Thieme Verlag, Leipzig, 1941, p. 131—341.
- Tumos A. H., Шумос Н. В., ДАН СССР, 81, 1085 (1951).
- Müller E., Padeken H.-G., Chem. Ber., 99, 2971 (1966).
- Луанг П., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 411.
- Darzens G., Lévy G., Compt. Rend., 229, 1081 (1949).
- Macbeth A. K., Pratt D. D., J. Chem. Soc., 119, 354 (1921).
- Allsop F., Kenner J., J. Chem. Soc., 123, 2296 (1923); Hunter L., ibid., 123, 543 (1923).
- [3], p. 179.
- Weisblat D. I., Lytle D. A., J. Am. Chem. Soc., 71, 3079 (1949).
- Kispersky J. P., Klager K., J. Am. Chem. Soc., 77, 5433 (1955).
- Stevens T. E. et al., J. Org. Chem., 23, 311 (1958).
- Gruenhut N. S. et al., Inorg. Syn., 3, 78 (1950); Robson J. H., J. Am. Chem. Soc., 77, 107 (1955).
- Thiele J., Uhlfelder E., Ann. Chem., 303, 93 (1898).
- Eremenko L. T., Tetrahedron, 20, Suppl. 1, 37 (1964).
- [3], p. 159.
- Konowalow M., Chem. Ber., 28, 1850 (1895).
- Emmons W. D., Freeman J. P., J. Am. Chem. Soc., 77, 4391 (1955).
- Freeman J. P., Shepard I. G., Org. Syn., 43, 83 (1963).
- de la Mare P. B. D., Ridd J. H., Aromatic Substitution, Nitration and Halogenation, Academic Press, New York, 1959.
- Тончиев А. В., Нитрование углеводородов и других органических соединений, изд-во АН СССР, М., 1956; Albright L. F. in Kirk-Othmer, «Encyclopedia of Chemical Technology», Vol. 13, 2nd ed., The Interscience Encyclopedia Inc., New York, 1967, p. 784; Lubs H. A., Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments, Reinhold Publishing Corp., New York, 1955, p. 12, 71, 350.
- Kuhn S. J., Olah G. A., J. Am. Chem. Soc., 83, 4564 (1961).
- Olah G. A. et al., J. Am. Chem. Soc., 84, 3687 (1962).
- Olah G. A. et al., J. Chem. Soc., 1956, 4257.
- Bonner T. G. et al., Tetrahedron Letters, 1968, 1665.

- Bruice T. C. et al., J. Am. Chem. Soc., 90, 1612 (1968).
- Kobe K. A., Hudson T. B., Ind. Eng. Chem., 42, 356 (1950).
- [21], p. 83.
- Blatt A. H., Gross N., J. Am. Chem. Soc., 75, 1245 (1953).
- Hughes E. D. et al., J. Chem. Soc., 1950, 2678; 1958, 4354.
- Lynch B. M. et al., Canad. J. Chem., 46, 1141 (1968).
- Говард Дж., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1956, сб. 7, стр. 7.
- Arnall F., J. Chem. Soc., 125, 811 (1924).
- Dewar M. J. S., Mole T., J. Chem. Soc., 1956, 1441.
- Фьюзон Р., Реакции органических соединений, изд-во «Мир», М., 1966, стр. 39.
- Гетероциклические соединения, под ред. Р. Эльдерфилда, т. 1—8, ИЛ, М., 1953—1969.
- Weissberger A., The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Interscience Publishers, New York.
- Schofield K., Quart. Rev., 4, 382 (1950).
- Бабасиян В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 2, стр. 381.
- [37], том. 1, стр. 409.
- Шульц Г., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 203.
- Флетчер Ч., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1954, сб. 5, стр. 9.
- Тэйлор Э., Кроветти А., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1958, сб. 8, стр. 27.
- Коуб К., Думани Т., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1952, сб. 3, стр. 360; Kobe K. A., Langworthy E. M., Ind. Eng. Chem., 49, 801 (1957).
- Фирц-Давид Г. Э., Бланже Л., Основные процессы синтеза красителей, ИЛ, М., 1957, стр. 136.
- Kobe K. A., Brennecke H. M., Ind. Eng. Chem., 46, 728 (1954).
- Olah G. A., Kuhn S. J., Org. Syn., 47, 56 (1967).
- Тончиев А. В., Завгородний С. В., Паушкин Я. М., Фтористый бор и его соединения как катализаторы в органической химии, изд-во АН СССР, М., 1956, стр. 280.
- [21], p. 50.
- Кларк Г., Хартман В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 418.
- Gordon M., Pearson D. E., J. Org. Chem., 29, 329 (1964).
- Cooper K. E., Ingold C. K., J. Chem. Soc., 1927, 836.
- Ogata Y., Tsuchida M., J. Org. Chem., 21, 1065 (1956).
- [3], p. 232.
- [46], стр. 247.
- [21], p. 55.
- Urbanski T., Kutkiewicz W., Tetrahedron, 20, Suppl. 1, 97 (1964).
- DeSels R. C., J. Org. Chem., 33, 478 (1968).
- Shechter H. et al., J. Am. Chem. Soc., 74, 3052 (1952).
- Стэси Ф. У., Гаррис Дж. Ф., Органические реакции, изд-во «Мир», М., 1966, сб. 13, стр. 170.
- Levy N., Scaife C. W., J. Chem. Soc., 1946, 1093.
- Levy N. et al., J. Chem. Soc., 1948, 52.
- Campbell R. D., Schultz F. J., J. Org. Chem., 25, 1877 (1960).
- Shechter H., Record Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Libr.), 25, 55 (1964).
- Parham W. E., Bleasdale J. L., J. Am. Chem. Soc., 73, 4664 (1951).
- Бусаров Д. и др., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1959, сб. 9, стр. 20.
- Burton H. et al., J. Chem. Soc., 1950, 1062.
- Shechter H., Conrad F., J. Am. Chem. Soc., 76, 2716 (1954).
- Sowden J. C., Fischer H. O. L., J. Am. Chem. Soc., 69, 1963 (1947).
- Emmons W. D. et al., J. Am. Chem. Soc., 75, 1993 (1953).

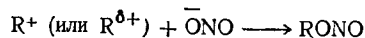
72. Ville J., Dupont G., Bull. Soc. Chim. France, **1956**, 804.
 73. Seifert W. K., J. Org. Chem., **28**, 125 (1963).
 74. Steinkopf W., Kühnel M., Chem. Ber., **75B**, 1323 (1942).
 75. Anagnostopoulos C. E., Fieser L. F., J. Am. Chem. Soc., **76**, 532 (1954).
 76. Bordwell F. G., Garbisch E. W., Jr., J. Org. Chem., **28**, 1765 (1963).

6. ОБМЕННЫЕ РЕАКЦИИ

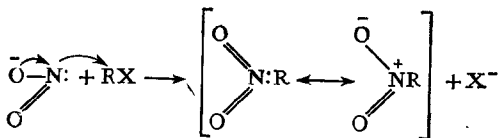
1. ИЗ ГАЛОГЕНИДОВ



Амфотерный характер нитрит-аниона накладывает определенные ограничения на выбор реагентов для получения нитросоединений [1]. Если переходный комплекс имеет характер иона карбония, он будет стремиться атаковать тот атом, на котором в основном сосредоточен отрицательный заряд



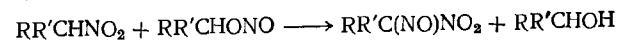
В противном случае будет использоваться нуклеофильный характер атома азота



Так, нитрит серебра следует употреблять только с такими субстратами, которые с трудом превращаются в ионы карбония, например с первичными алкилгалогенидами или особенно с первичными галогенидами, имеющими электроноакцепторные заместители. По той же причине нитрит натрия намного превосходит нитрит серебра как реагент в синтезе всех типов вторичных нитросоединений. Специфические детали синтеза, обзор по которому сделан Корнблумом [2], будут далее рассмотрены таким образом, чтобы обрисовать, как конкретно реализуются вышеизложенные принципы. Для сведения к минимуму образования побочных продуктов, например нитритов, нитратов и спиртов, важно соблюдать определенные условия эксперимента. Хорошие выходы нитросоединений можно получить при использовании нитрита серебра и первичных алкилбромидов или алкилиодидов при 0 °С, позволяя затем температуре подняться до комнатной. Подобным образом хорошие выходы получают с α-иодзамещенными сложными эфирами и первичными алкилбромидом и алкилиодидами, имеющими разветвление в β-положении по отношению к атому углерода, с которым связан галоген. Действительно, применение нитрита серебра предпочтительно при синтезе первичных нитроалканов и сложных эфиров с нитрогруппой в α-положении [3].

Первичные алкилхлориды не реагируют с нитритом серебра при комнатной температуре; вторичные — дают низкие выходы, а третичные — либо вообще не образуют нитросоединений, либо выходы последних низки. Наибольшие выходы получают, если в течение первых 24 ч температуру реакционной смеси поддерживают при 0 °С, избегая действия света. Лучшим растворителем служит безводный диэтиловый эфир, хотя применяют также петролейный эфир, циклогексан и бензол.

Реакцию с нитритом натрия обычно проводят в таких растворителях, как диметилформамид и диметилсульфоксид, поскольку скорость реакции в них высокая и растворимости алкилгалогенида и нитрита щелочного металла достаточны для протекания реакции. В этом случае образование нитропроизводного продукта в результате реакции с побочным продуктом, эфиром азотистой кислоты



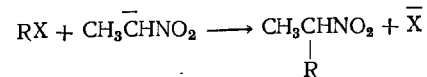
может осложнить процесс, если только продукт реакции не выделяется сразу. Если в качестве растворителя применяют диметилформамид, то осложнений можно избежать, добавляя в реакционную смесь мочевины или смесь ее с такими фенолами, как флороглюцин, пирокатехин или резорцин. При использовании диметилсульфоксида достаточно добавления одного фенола. Мочевина повышает растворимость нитрита натрия в диметилформамиде, тогда как роль фенола заключается в связывании эфира азотистой кислоты. Этот метод синтеза, обычно проводимого при комнатной температуре, дает выходы нитросоединений из первичных алкилбромидов и алкилиодидов, несколько уступающие получаемым с нитритом серебра (округленно 60% против 80%). Однако он является предпочтительным для синтеза вторичных нитроалканов, α-нитрозамещенных сложных эфиров и α-нитронитрилов [3].

а) **Получение 1-нитрооктана** (75—80% из 1-бромоктана и нитрита серебра в сухом эфире, погруженных в ледяную баню на 24 ч и затем выдержанных при комнатной температуре в течение около 40 ч) [4].

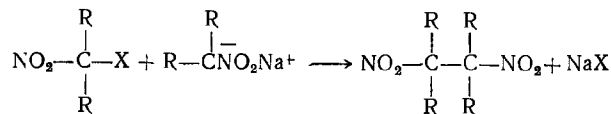
б) **Другие примеры.** 1) **Этиловый эфир α-нитромасляной кислоты** (68—75% из этилового эфира α-броммасляной кислоты, нитрита натрия и флороглюцина в диметилформамиде при комнатной температуре) [5].

2) **1,4-Динитробутан** (41—46% из 1,4-диодбутана, добавляемого к перемешиваемой суспензии нитрита серебра в абсолютном эфире при 0 °С) [6].

2. ИЗ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ И АЛКИЛ- ИЛИ АРИЛИОДОНИЙ ГАЛОГЕНИДОВ

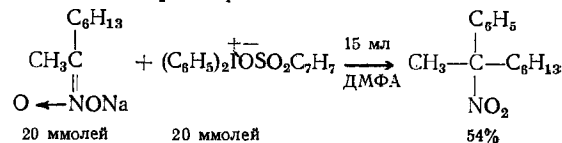


Этот синтез имеет ограниченное значение, хотя 1-*n*-нитробензилнитроэтан по этому методу был получен с выходом 83% (пример а) [7]. Алкилирование по кислороду или углероду возможно, но последнее, по-видимому, происходит в случае высокой стабильности аци-формы. Этот метод в случае галогенпроизводных вторичных нитросоединений дает динитроалканы с низкими выходами [8]

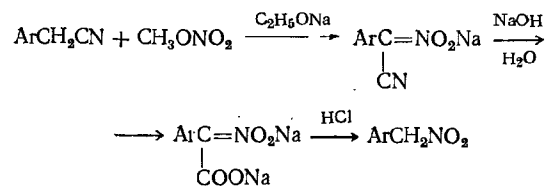


а) Получение 1-*n*-нитробензилнитроэтана. 24,45 г натриевой соли нитроэтана, полученной из 5,75 г натрия, небольшого количества этилового спирта и 131,2 г нитроэтана, обрабатывают 42,9 г *n*-нитробензилхлорида в 500 мл абсолютного этилового спирта и полученную смесь кипятят 11 ч на паровой бане. Фильтрат выпаривают досуха и остаток растворяют в бензоле: присутствующий в растворе *n*-нитробензальдегид экстрагируют раствором бисульфита натрия. После удаления бензола остаток перегоняют и получают 28 г (83%) динитроалкана с т. кип. 145–160 °C/0,5–0,6 мм. Перекристаллизованное из спирта твердое вещество плавится при 51 °C [7].

б) Получение 2-инитро-2-феилюктана [9]

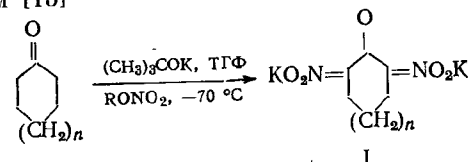


3. ИЗ КАРБАНИОНОВ И ЭФИРОВ АЗОТНОЙ КИСЛОТЫ

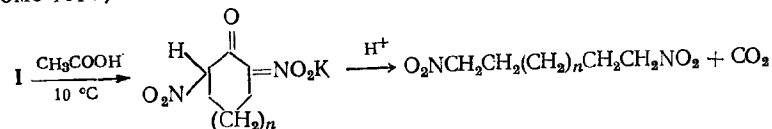


Опубликован детальный обзор [2], посвященный этому методу синтеза. Он был применен к различным типам активных метиленовых соединений, например нитрилам [10], эфирам арилуксусных кислот [11], динитрилам [12], циклическим кетонам [13], эфирам малоновой и ацетоуксусной кислот [14] и *N,N*-диалкиламидам (пример в.1). Первоначально в качестве катализаторов применялись алкоголяты натрия или калия, однако предпочтительным является амид калия (пример в.2) или *трет*-бутилат калия [13]. С последним

катализатором можно получить α,α' -динитроциклоалканоны с высоким выходом [15]

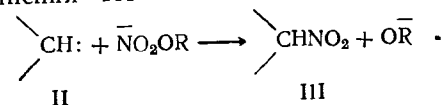


Кроме того, моносоли можно легко превратить в α,ω -динитроалканы

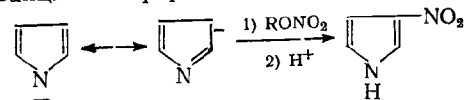


Хотя в некоторых случаях этот синтез позволяет получать удовлетворительные выходы, трудно дать ему оценку. Образующиеся в начале нитро-соли часто бывают гигроскопичными, что затрудняет их очистку. Фактические же выходы в расчете на получающиеся продукты присоединения брома иногда достигают количественных. К тому же превращение соли в нитросоединение может приводить к разложению с образованием альдегида или кетона [16]. Помимо этих осложнений, в некоторых случаях, например при использовании этилового эфира малоновой кислоты и ацетоуксусного эфира, протекает скорее алкилирование, чем нитрование [17]. Однако установлено, что применение нитрата ацетонциангидрина [14] позволяет проводить нитрование этих соединений (в разд. А.1 рассмотрены другие случаи нитрования). Для α -нитропроизводных сложных эфиров этот синтез рассматривается в качестве предпочтительного [2], хотя менее эффективен, чем синтез из α -галогенпроизводных этих эфиров и нитрита натрия (разд. Б.1).

Считают, что реакция протекает через нуклеофильное замещение, в котором карбанион II атакует эфир азотной кислоты с образованием нитросоединения III

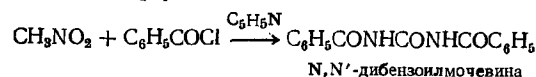


В ранних работах утверждалось, что анион пиррола дает 3-нитропиррол при реакции с эфирами азотной кислоты

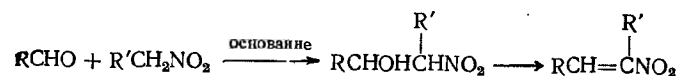


Однако в последнее время было показано, что по этому методу получают лишь небольшие количества 3-нитропиррола и что это

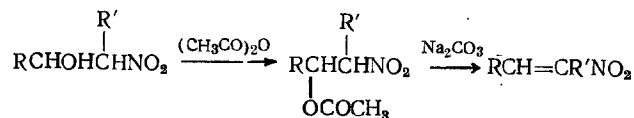
тоду Кляйзена, хотя есть основания полагать, что эта реакция может протекать аномально [1]



1. ИЗ АЛЬДЕГИДОВ, КЕТОНОВ ИЛИ ОСНОВАНИЙ ШИФФА

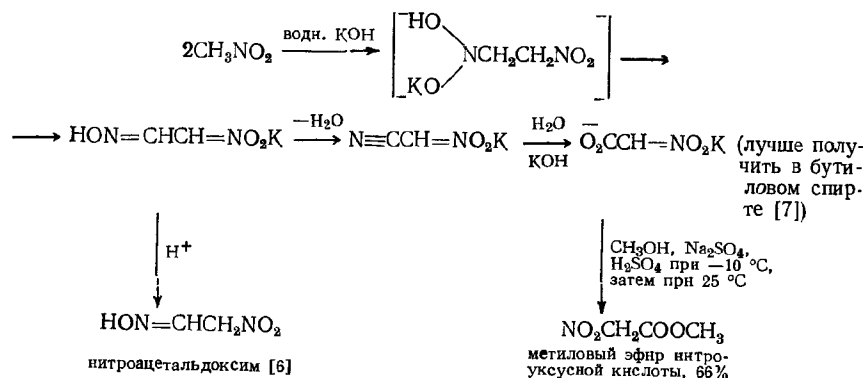


Опубликован обзор [2] по этой реакции, рассматриваемой как частный случай реакции Кнёвенагеля. Нитроспирты или нитроолефины можно синтезировать из нитроалканов, содержащих атом водорода в α -положении, при реакции с карбонильными соединениями или азометинами (основания Шиффа) в щелочной среде по реакции альдольного типа (гл. 4 «Спирты», разд. Ж.1). Если нитроспирт получают из ароматического альдегида, его можно легко дегидратировать; в других случаях дегидратацию проводят через промежуточное образование соответствующего ацетата [3]

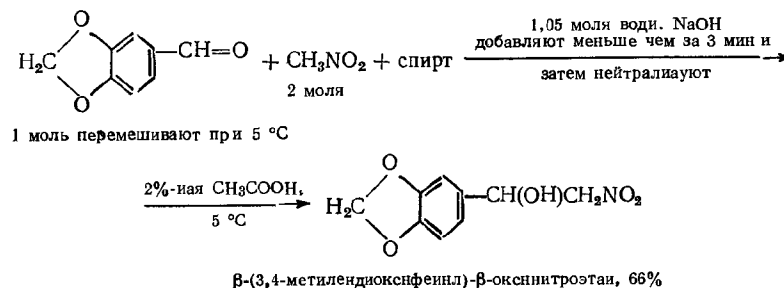


Ацетаты можно превращать не только в нитроолефины, но также и в α -нитрокетоны в результате окисления [4].

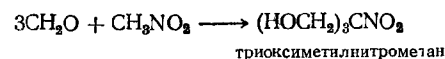
Следует учитывать две важные характеристики реакции конденсации. Во-первых, нитрометан (и, менее вероятно, его гомологи) в сильноосновном растворе претерпевает реакцию самоконденсации [5]



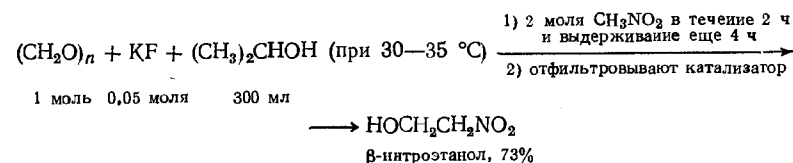
По той же причине выходы нитроспиртов выше при более кратковременном контакте нитроалкана с основными катализаторами [8]



Указанные условия реакции имеют общий характер, за исключением того, что *n*-оксигруппа в ароматическом альдегиде ингибирует эту реакцию. Во-вторых, с нитроалканом могут конденсироваться сразу две или даже три молекулы альдегида, особенно в случае формальдегида

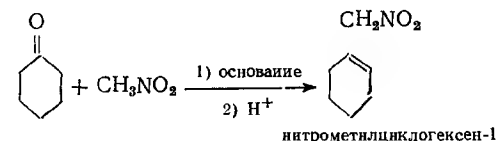


В этом случае фтористый калий в изопропиловом спирте служит эффективным катализатором, останавливающим реакцию на стадии конденсации с одной молекулой альдегида; он вообще является хорошим катализатором общего характера [9].



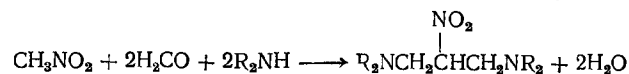
Другие алифатические альдегиды и нитроалканы дают выходы продуктов конденсации в пределах 36—86%.

Конденсация с кетонами протекает медленнее. Например, нитрометан, но не его гомологи, способен присоединяться к циклическим кетонам [2]:



Однако при этой конденсации образуются и другие очень сложные продукты [10].

Реакция Манниха успешно протекает с нитроалканами; нитрометан и нитроэтан имеют тенденцию давать диаддукты



но в случае 1-нитропропана образуется моноаддукт (пример в.3).

Хотя соли динитрометана мало устойчивы, их стабильность позволяет участвовать в конденсации (пример б) и давать продукты реакции Манниха (пример в.4).

а) Получение β-нитростирола (80—83% из бензальдегида, нитрометана, едкого натра и соляной кислоты) [11].

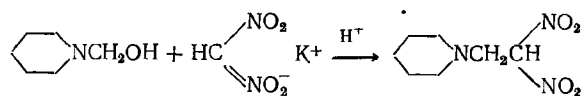
б) Получение этилового эфира α-окси-β,β-динитропропионовой кислоты. 5,92 г этилового эфира этоксиуксусной кислоты по каплям добавляют к перемешиваемой суспензии 5,76 г калиевой соли динитрометана в 20 мл воды. Для окончательного растворения реакционную смесь подогревают на паровой бане, после чего смеси дают остыть до комнатной температуры, продолжая перемешивание. Отделяют 8,85 г (90%) калиевой соли; после промывания метиловым спиртом и перекристаллизации из воды т. пл. 144 °С (с разл.). Подкисление 28,4 г соли в 200 мл воды 20%-ной серной кислотой при температуре ниже 10 °С с последующей экстракцией эфиром дает 23,6 г (94%) этилового эфира α-окси-β,β-динитропропионовой кислоты с n_D^{20} 1,4573 [12].

в) Другие примеры. 1) 2-(2,3-Диэтоксифенил)-2-окси-1-нитроэтан (93% из 2,3-диэтоксibenзальдегида, нитрометана, едкого кали и 50%-ной уксусной кислоты) [13].

2) 2'-Бром-α-нитростильбен (86% из 2-бромбензилиден-*n*-бутиламина и фенилнитрометана в ледяной уксусной кислоте) [14].

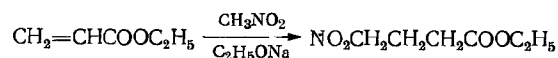
3) 1-Морфолино-2-нитробутан (68% из 0,2 моля 1-нитропропана, добавляемого к смеси 17 мл 37%-ного формальдегида и 17 мл морфолина, температуру которой поддерживают при 0 °С; затем смеси дают подогреться и выдерживают 2 дня при 25 °С) [15].

4) 1,1-Динитро-2-пиперидиноэтан (94% из калиевой соли ди-



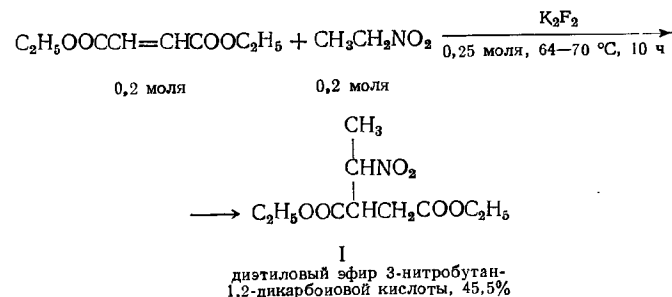
нитрометана, подкисленной 0,50 н. серной кислотой при 0 °С и добавленной к *N*-оксиметилпиперидину) [16].

2. ИЗ НЕНАСЫЩЕННЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ И ПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (РЕАКЦИЯ МИХАЭЛЯ)

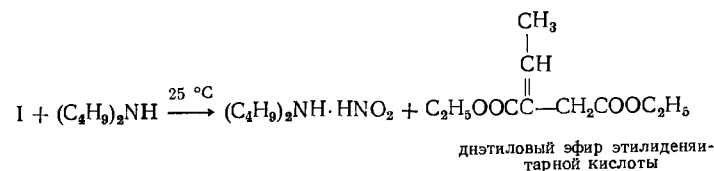


Опубликован обзор [17] по конденсации Михаэля, в котором также рассматривается как частный случай присоединение нитроалканов к α,β-ненасыщенным карбонильным соединениям. Нитроалканы, имеющие подвижные атомы водорода, образуют нитросоединения таким образом, что содержащий нитрогруппу анион присоединяется к атому углерода двойной связи, наиболее удаленному от активирующей группы алкена (альдегида, кетона, сложного эфира или нитрила).

Как и в других реакциях конденсации Михаэля, обычно применяют щелочные катализаторы, например алкоголяты натрия [18], каталитическое количество едкого кали в спирте [19], диэтиламин [20], бутилат бензилтриметиламмония [21,22], гидрид кальция в метиловом спирте [23], тритон В (гидроокись бензилтриметиламмония) [24] и жидкий аммиак без добавок [25]. Выходы колеблются от 75 до 92%, за исключением тех случаев, когда используют нитроолефин. Для получения таких высоких выходов важен выбор катализатора [21]. Ниже приведен пример применения фтористого калия в качестве превосходного катализатора реакции конденсации [26]

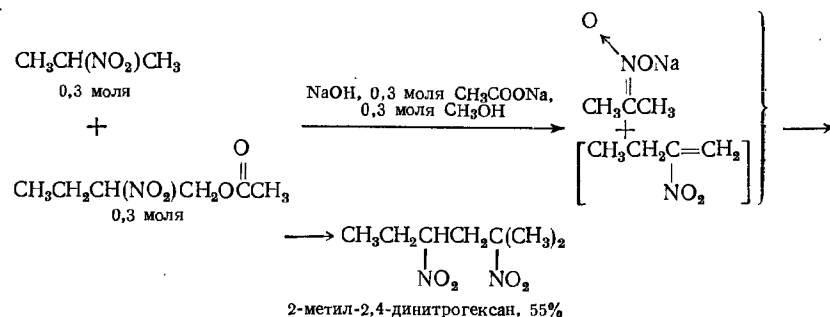


Соединение I нестабильно в присутствии дибутиламина, потенциального катализатора

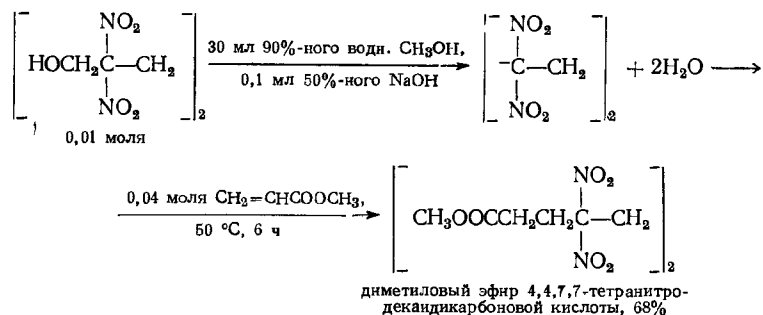


В реакции присоединения к нитроолефинам по Михаэлю в качестве катализаторов применяют фтористый калий (об использовании фторида с акрилонитрилом см. пример б.3) либо слезы водного раствора едкого натра. Если нитроолефин генерируется *in*

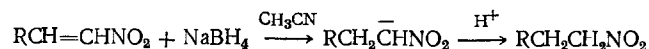
situ из ацетатного эфира, то ацетат натрия или соль нитросоединения применяются как катализаторы [27]



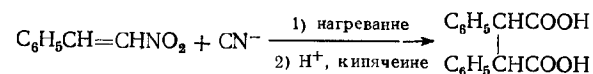
Иногда можно использовать оксиметильное производное компонента с активной метиленовой группой, которое перед конденсацией подвергается обратной альдольной реакции [19]



Другой путь получения нитроалканов — присоединение гидрид-аниона из боргидрида натрия [28]

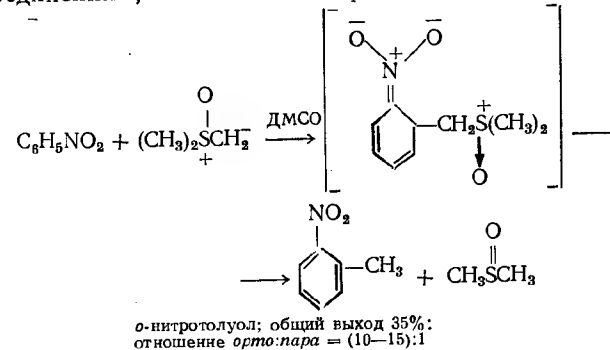


Однако не все реакции присоединения по Михаэлю для нитроэтиленов протекают нормальным образом, как, например, [29]:

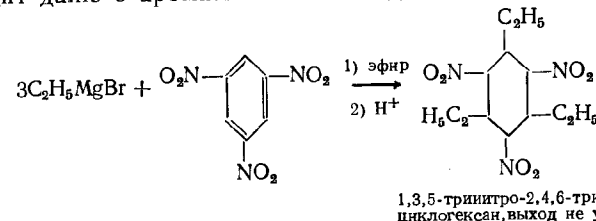


Возможны также ретроальдольная реакция и, по-видимому, окислительная димеризация.

Илид триметилсульфоксида присоединяется к нитроароматическим соединениям, хотя выходы при этом низки [30]



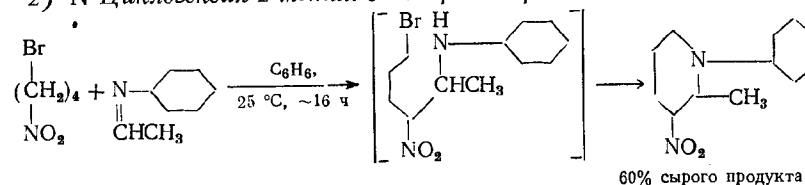
Присоединение реактива Гриньяра, подобно реакции Михаэля, также может осуществляться в положениях 1,4 (пример 6.5); оно происходит даже с ароматическими соединениями [31]



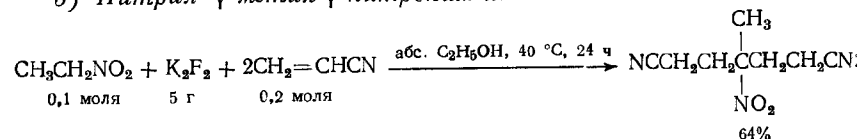
а) Получение метилового эфира γ -метил- γ -нитровалериановой кислоты (80–86% из метилакрилата, 2-нитропропана и гидроокиси бензилтриметиламмония) [24].

б) Другие примеры. 1) 4-Метил-4-нитро-1,3-дифенилпентанон-1 (85–92% из бензальацетофенона, 2-нитропропана и гидрида кальция в сухом метиловом спирте) [23].

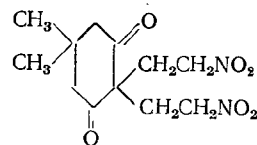
2) N-Циклогексил-2-метил-3-нитропиперидин [32]



3) Нитрил γ -метил- γ -нитропимелиновой кислоты [33]



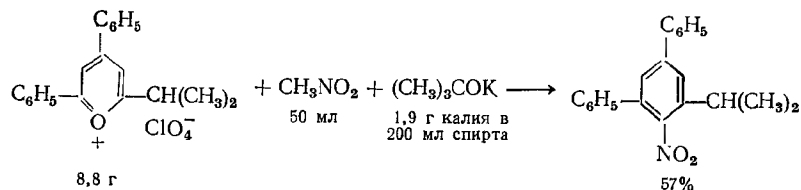
4) 2,2-(бис-β-Нитроэтил)-5,5-диметилциклогександион-1,3 (52% из 5,5-диметилциклогександиона-1,3 с метилатом натрия в метило-



вом спирте, к которым при 25 °С прибавляют нитроэтилен) [34].

5) 1-Нитро-2,2-диметилбутан (60% из 1 экв этилмагнийбромида в эфире, добавляемого к перемешиваемому раствору 1 экв 1-нитро-2-метилпропилена в сухом эфире при 0—10 °С с последующим кипячением в течение 1 ч) [35].

6) 2,4-Дифенил-6-изопропилнитробензол. Это общая реакция для солей пирилия [36].

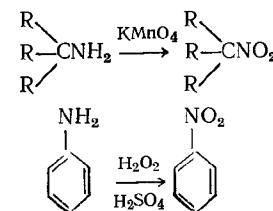


1. Terres R. H., McEwen W. E., J. Am. Chem. Soc., 76, 580 (1954).
2. Jones G., Org. Reactions, 15, 204 (1967).
3. Hass H. B. et al., J. Org. Chem., 15, 8 (1950).
4. Hurd C. D., Nilson M. E., J. Org. Chem., 20, 927 (1955).
5. Hass H. B., Riley E. F., Chem. Rev., 32, 373 (1943).
6. Morgan D. J., J. Org. Chem., 23, 1069 (1958).
7. Matthews V. E., Kubler D. G., J. Org. Chem., 25, 266 (1960).
8. Peacock R. A. et al., Canad. J. Chem., 39, 1143 (1961); 41, 543 (1963).
9. Kambe S., Yasuda H., Bull. Chem. Soc., Japan, 41, 1444 (1968).
10. House H. O., Magin R. W., J. Org. Chem., 28, 647 (1963).
11. Уоррол Д., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 308.
12. Kissinger L. W. et al., J. Org. Chem., 22, 1658 (1957).
13. Tsatsus G., Bull. Soc. Chim. France, 1949, 884.
14. Robertson D. N. J. Org. Chem., 25, 47 (1960).
15. Zief M., Mason J. P., J. Org. Chem., 8, 1 (1943).
16. Zeidin L., Shechter H., J. Am. Chem. Soc., 79, 4708 (1957).
17. Бергман Э. Д., Гинзбург Д., Панно Р., Органические реакции, ИЛ, М., 1963, сб. 10, стр. 181.
18. Rogers M. A. T., J. Chem. Soc., 1943, 590; Lambert A., Piggott H. A., ibid., 1947, 1489.
19. Feuer H. et al., J. Org. Chem., 28, 339 (1963).
20. Kloeizel M. C., J. Am. Chem. Soc., 69, 2271 (1947).
21. Leonard N. J., Felley D. L., J. Am. Chem. Soc., 71, 1758 (1949).
22. Leonard N. J. et al., J. Am. Chem. Soc., 72, 2537 (1950); 73, 857 (1951).
23. Fishman N., Zuffanti S., J. Am. Chem. Soc., 73, 4466 (1951).
24. Моффетт Р., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 319.
25. Wakamatsu S., Shimo K., J. Org. Chem., 27, 1609 (1962).

26. Urbanski T. et al., Tetrahedron, 20, Suppl. 1, 285 (1964).
27. Feuer H., Miller R., J. Org. Chem., 26, 1348 (1961).
28. Hassner A. et al., J. Org. Chem., 33, 1733 (1968); Meyers A. I., Sircar J. C., ibid., 32, 4134 (1967).
29. Holleman M., Rec. Trav. Chim., 23, 283 (1904).
30. Traynelis V. J., McSweeney J. V., J. Org. Chem., 31, 243 (1966).
31. Severin T., Angew. Chem., 70, 164 (1958).
32. Dolfini J. E., Swain E. J., J. Org. Chem., 33, 2079 (1968).
33. Patterson J. M., Barnes M. W., Bull. Chem. Soc., Japan, 40, 2715 (1967).
34. Перекалин В. В., Парфенова К. С., ДАН СССР, 124, 592 (1959).
35. Buckley G. D., Ellery E., J. Chem. Soc., 1947, 1497.
36. Dimroth K. et al., Tetrahedron, 20, Suppl. 1, 261 (1964).

Г. ОКИСЛЕНИЕ

1. ИЗ АМИНОВ

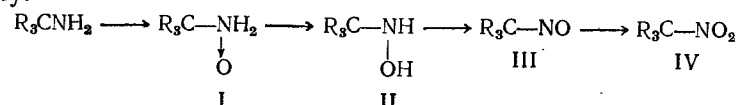


Если аминсоединения более доступны, чем нитросоединения, то первые можно окислять до последних. Например, третичные нитроалканы нельзя получить из алкилгалогенида и нитрита серебра, а жидко- и газофазные методы нитрования едва ли можно рассматривать как методы лабораторного синтеза. Однако эти нитросоединения с превосходными выходами можно получать окислением первичных аминов, в которых аминогруппа связана с третичным атомом углерода [1]. Аналогично аминсоединения ряда пиридина и хинолина легче доступны, чем соответствующие нитросоединения, поскольку известны методы прямого аминирования. Окисление их перекисью водорода в серной кислоте дает удовлетворительные выходы нитросоединений [2]. К тому же этот метод синтеза иногда имеет ценность, если хотят получить соединение с определенным положением заместителей в ароматическом кольце. Например, окисление легко доступного 2,4,6-триброманилина перекисью водорода и малеиновым ангидридом [3] представляет интерес как метод получения 2,4,6-трибромнитробензола (90%). Образующаяся в этом случае надмалеиновая кислота несомненно является очень сильным окислителем для аминов, уступающим только надтрифторуксусной кислоте (пример а). При окислении ароматических аминов используют лишь надкислоты.

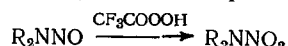
Для окисления аминов применяют также перманганат калия [4] и надуксусную кислоту [5]. Перманганат калия и надуксусная кислота были с удовлетворительными результатами использованы для окисления третичных алкиламинов; надуксусная кислота —

для окисления вторичных алкиламинов [5]; надуксусная кислота, перекись водорода с серной кислотой, перекись водорода с трифторуксусной кислотой и перекись водорода с малеиновым ангидридом — для окисления ароматических аминов; перекись водорода с серной кислотой — для окисления аминопиридинов. Этот метод не представляет ценности для синтеза первичных нитроалканов.

Полагают [4, 5], что окисление протекает по следующему механизму:



Атака кислорода на атом азота дает окись амина (I), которая изомеризуется в гидроксилламин (II), в свою очередь окисляющийся сначала до нитрозильного соединения (III) и, наконец, до нитросоединения (IV). Этот механизм подразумевает, что соединения со структурой, подобной указанным промежуточным соединениям, также должны окисляться до нитросоединений. Имеются примеры, подтверждающие этот вывод: например, нитрозамины могут окисляться в нитроамины [6] (см. также разд. Г.3):



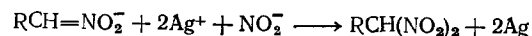
а) Получение нитробензола. 0,2 моля 90%-ной перекиси водорода добавляют к 40 мл трифторуксусной кислоты. Затем к перемешиваемой надкислоте сразу добавляют 0,05 моля анилина. Температура реакционной смеси постепенно повышается, но ее поддерживают на уровне 50 °C периодическим охлаждением. Выход нитробензола составляет 79% [6].

б) Получение 4-нитро-2,2,4-триметилпентана. *трет*-Октиламин (4-амино-2,2,4-триметилпентан) в количестве 0,2 моля растворяют в 500 мл ацетона с сульфатом магния в 125 мл воды. К этому хорошо перемешиваемому раствору малыми порциями добавляют 1,2 моля твердого перманганата калия. Продукт выделяют перегонкой с паром после удаления ацетона; выход 69—82%. Окисление *трет*-бутиламина можно проводить без добавления ацетона [7].

в) Другие примеры. 1) 2,4,6-Трибромнитробензол (90% из 2,4,6-триброманилина, 90%-ной перекиси водорода и малеинового ангидрида) [3].

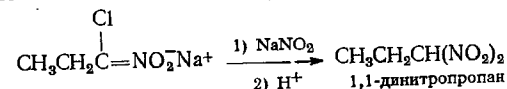
2) 2-Нитро-4-метилпиридин (68% из 2-амино-4-метилпиридина, 30%-ной перекиси водорода и дымящей серной кислоты) [2]

2. ИЗ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ И НИТРИТА СЕРЕБРА

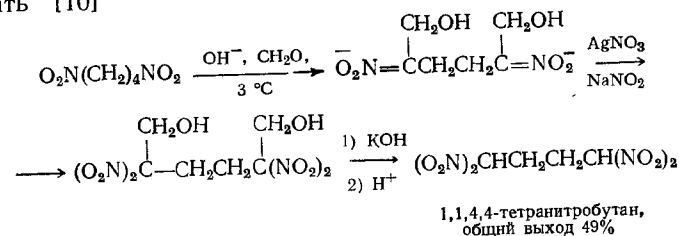


Этот метод представляет собой общий метод получения *гем*-динитросоединений, синтезу которых посвящен недавно опубликованный обзор [8].

Классическим является следующий метод:



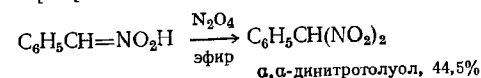
Однако метод Каплана — Шехтера [9], представленный первым уравнением, является более прямым. Последняя реакция имеет одно ограничение: ее невозможно использовать в случае 1,3-динитропропана и 1,4-динитробутана. Для преодоления этого затруднения, хотя бы частично, нитросоединение можно оксиметилировать, затем обработать нитратом серебра и нитритом натрия и дезоксиметилировать [10]



Данные, приведенные в таблице, позволяют сравнить выходы $\alpha,\alpha,\omega,\omega$ -тетранитроалканов $(O_2N)_2HC(CH_2)_nCH(NO_2)_2$ по * прямому методу Каплана — Шехтера и непрямому методу с использованием оксиметилирования.

n	Выход, %	
	прямой метод	непрямой метод
1	0	0
2	0	49
3	10	25
4	84	70

аци-Формы нитроалканов окисляют в *гем*-динитроалканы действием четырехоксида азота [11].



а) Получение 1,1-динитроэтана. Раствор 0,2 моля нитроэтана, 4 г нитрита натрия и 8,5 г едкого натра в 80 мл воды выливают в перемешиваемый раствор 0,41 моля нитрата серебра в 120 мл воды, слегка подщелоченный несколькими каплями едкого натра, над

3) α,α -Динитротолуол (43% пропуская через холодный эфирный раствор бензальдоксима; продукт содержит примесь бензальдегида) [18]; другие примеры см. в работе [15].

1. Корнблум Н., Органические реакции, изд-во «Мир», М., 1965, сб. 12, стр. 131.
2. Wiley R. H., Hartman J. L., J. Am. Chem. Soc., 73, 494 (1951).
3. White R. W., Emmons W. D., Tetrahedron, 17, 31 (1962).
4. Kornblum N. et al., J. Am. Chem. Soc., 78, 4003 (1956).
5. Emmons W. D., J. Am. Chem. Soc., 79, 5528 (1957).
6. Emmons W. D., Ferris A. F., J. Am. Chem. Soc., 75, 4623 (1953).
7. Kornblum N., Jones W. J., Org. Syn., 43, 87 (1963).
8. Feuer H., Tetrahedron, 20, Suppl., 1, 103 (1964).
9. Kaplan R. B., Shechter H., J. Am. Chem. Soc., 83, 3535 (1961).
10. Feuer H. et al., J. Org. Chem., 27, 3598 (1962).
11. Хмельницкий Л. И., Новиков С. С., Лебедев О. В., ЖОХ, 28, 2303 (1958).
12. Ungnade H. E., Kissinger L. W., J. Org. Chem., 24, 666 (1959).
13. Canonica L., Gazz. Chim. Ital., 77, 92 (1947) [C. A., 42, 1885 (1948)]; Черкасова Е. М., Мельников Н. Н., ЖОХ, 19, 321 (1949).
14. Emmons W. D., Pagano A. S., J. Am. Chem. Soc., 77, 4557 (1955).
15. Fieser L. F., Doering W. von E., J. Am. Chem. Soc., 68, 2252 (1946).
16. Iffland D. C., Criner G. X., J. Am. Chem. Soc., 75, 4047 (1953).
17. Iffland D. C., Yen T.-F., J. Am. Chem. Soc., 76, 4083 (1954).
18. Новиков С. С., Хмельницкий Л. И., Лебедев О. В., ЖОХ, 28, 2296 (1958).

Д. РАЗНООБРАЗНЫЕ РЕАКЦИИ

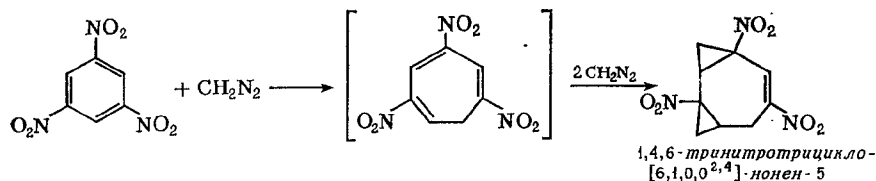
В данном разделе кратко описано несколько не связанных между собой способов получения нитросоединений, слишком не прямых или очень узких по сфере применения для того, чтобы им посвящать отдельные разделы.

1. ИЗ ДИЕНОВ И НИТРОЭТИЛЕНОВ (РЕАКЦИЯ ДИЛЬСА — АЛЬДЕРА)

Нитроэтилены — превосходные диенофилы. В работе [1] приведен список реакций присоединения их к бутadiену. Общее обсуждение и пример (ж.1) см. в гл. 2 «Алкены, циклоалкены и диены», разд. В.2.

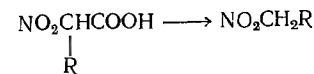
2. ИЗ ПОЛИНИТРОАРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ДИАЗОМЕТАНА

При реакции между тринитробензолом и диазометаном осуществляется необычная комбинация процессов присоединения и внедрения [2]

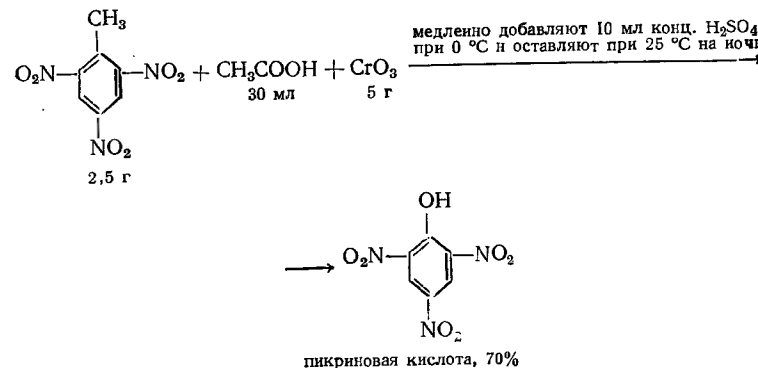


Подобная реакция характерна и для других тринитроароматических соединений, например для пикриновой кислоты.

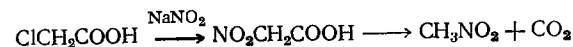
3. ИЗ НИТРОЗАМЕЩЕННЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ (ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ)



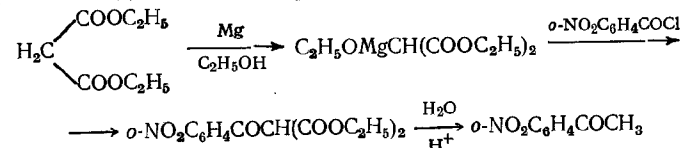
Декарбоксилирование с целью получения нитросоединения из нитрозамещенных карбоновых кислот применяют в ограниченной степени (способы декарбоксилирования см. гл. 1 «Алканы, циклоалканы и арены», разд. Е.1). В качестве примеров можно привести синтез 1,3,5-тринитробензола [3] и 2- (пример б.1) и 3-нитробензофуранов [4]. При окислении таких соединений, как тринитротолуол, с целью получения карбоновых кислот для декарбоксилирования следует избегать присутствия азотной или уксусной кислоты, поскольку вместо карбоксильной группы в этом случае может входить оксигруппа [5]



Элиминирование двуокиси углерода — также одна из стадий в последовательности реакций, используемых для синтеза нитросоединений. Примерами такого рода могут служить синтез нитрометана из нитроуксусной кислоты, которая крайне легко подвергается декарбоксилированию [6]



синтез фенолнитрометана из бензилцианида (разд. Б.3) и *o*-нитроацетофенона из диэтилового эфира малоновой кислоты [7] (пример а)



Выходы продуктов различны, хотя иногда они составляют 80%.

а) Получение *о*-нитроацетофенона (82—83% из диэтилового эфира малоновой кислоты, магния, этилового спирта, хлорангидрида *о*-нитробензойной кислоты и разбавленной серной кислоты) [7].

б) Другие примеры. 1) 2-Нитродибензофуран (72% из 2-нитродибензофуран-6-карбоновой кислоты нагреванием с порошкообразной медью в хинолине) [4].

2) 3-Нитропиррол (41% из 1 г 2-карбокси-4-нитропиррола, приготовленного из α -нитромалонового альдегида и этилового эфира глицина, и 0,5 г хромита меди, нагреваемых в 5 мл хинолина в течение 1 ч при 210—222 °C) [8].

1. Онищенко А. С., Диеновый синтез, изд-во АН СССР, М., 1963, стр. 90—91, табл. 7.
2. DeBoer Th. J., Tetrahedron, 20, Suppl., 1, 339 (1964).
3. Кларк Г., Хартман В., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 418.
4. Gilman H. et al., J. Am. Chem. Soc., 61, 643 (1939).
5. Dunstan I. et al., Tetrahedron, 20, Suppl. 1, 431 (1964).
6. Уитмор Ф. К., Уитмор М. Г., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб. 1, стр. 303.
7. Рейнольдс Дж., Хаузер Ч., Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб. 4, стр. 370.
8. Morgan K. J., Morrey D. P., Tetrahedron, 22, 57 (1966).

- Адамантан из *эндо*-тетрагидродициклопентадиена 1. 54
 Адамантан-1-карбоновая кислота из адамантана 2. 275
 Адамса катализатор 1. 19
 Адипиновая кислота
 из циклогексанола 2. 240
 этиловый эфир из адипиновой кислоты 2. 287
 Адипиновый диальдегид из *транс*-циклогександиола-1,2 2. 19
 1-Аза-5,6-бензо-2-диметиламино-3-фенилциклооктатриен-1,3,5 из 3,4-дигидро-изохинолина 1. 557
 1-Аза-2-хлор-3,3,4-триметилбисцикло-[2,2,1]-гептан из 4,4,7-триметил-2-хлор-2-азабисцикло-[2,2,1]-гептана 1. 467
 Азеланиовая кислота
 из касторового масла 2. 245
 из метилового эфира олеиновой кислоты 2. 245
 из октадецин-9-дикарбоновой-1,18 кислоты 2. 246
 Азетидин
 из натриевой соли сульфамида 1. 508
 из дибензиламина 1. 69
 Азо-*бис*-изобутиронитрил в реакциях галогенирования 1. 430
 Азулен
 из нафталина 1. 64
 из циклодецена 1. 65
 Азулен-1-карбоновая кислота из азулена 2. 271
 Акриловая кислота
 из метилового эфира 2. 226
 n-бутиловый эфир 2. 297
 N, *N*-диэтиламид из диэтиламина 2. 420
 Акрилонитрил из бензонитрила 2. 473
 Акролеин
 из аллилового спирта 2. 10
 из глицерина 1. 547, 2. 70
 из 2,3-дигидро- γ -пурина 2. 88
 диэтилацеталь из акролеина 1. 590
 β -Аланин из β -бромпропионовой кислоты 1. 514
 Аллизарин из антрахинон- α -сульфокислоты 1. 303
 Алканы
 из аддуктов с малеиновым ангидридом 1. 66
 из алканов 1. 54
 из алкенов 1. 19
 из альдегидов и кетонов 1. 10
 из аминов 1. 68
 из аренов и карбанионов 1. 43, 44
 из арилиодидов 1. 72
 из ароматических кетонов 1. 51
 из галогенидов 1. 16
 декарбонилированием ароматических соединений 1. 76

Алканы

- из карбенов 1. 77
- из кислот 1. 65
- из перекисей ароилов и перекисей кетонов 1. 71
- из солей аммония 1. 18
- из солей диазония 1. 25
- из спиртов и фенолов 1. 14
- из сульфокислот 1. 57
- из тиоспиртов и сульфидов 1. 24
- из углеводов 1. 27, 58
- из флуорена и алкоголята натрия 1. 42
- из хинонов 1. 23

Алкены

- из алкенов 1. 156
- из алкильных производных бора 1. 119
- из ароматических соединений 1. 128
- из ацетиленов 1. 125, 161
- из бензоинов 1. 129
- из галогенгидридов 1. 101
- из галогензамещенных 1. 99
- из гидроокисей аммония 1. 117
- из диасоединений 1. 117
- из β-диалкиламинокетон 1. 110
- из дигалогенидов 1. 90
- из диенов 1. 128
- из диолов 1. 173
- из енаминов 1. 131
- из карбонильных соединений 1. 116, 165
- из кетонов 1. 130
- из ксантогенатов 1. 105
- из металлоорганических соединений 1. 151, 152, 154
- из непредельных кислот 1. 169, 170
- из оксидов олефинов 1. 116, 119
- из олефинов 1. 133, 138
- из простых эфиров 1. 117
- из сложных эфиров 1. 103
- из соединений с малыми циклами 1. 161
- из сопряженных непредельных систем 1. 149
- из спиртов 1. 86
- из сульфосоединений 1. 112
- из углеводов 1. 162, 163
- из хлорангидридов кислот 1. 172
- из циклобутандионов-1,3 1. 172
- из янтарных кислот 1. 171

Алкилирование 1. 44

- альдегидов 2. 82
- восстановительное 1. 483
- катализаторы 1. 48
- до кетонов 2. 171
- кислот 2. 311
- нитрилов 2. 439
- сложных эфиров 2. 318
- термическое и каталитическое 1. 54
- фенолов 1. 308

Алкины

- из аммониевых оснований 1. 184
- из ацетиленов, альдегидов и аминов 1. 192, 194, 195
- из ацетиленовых солей 1. 188, 190

- дегалогенированием 1. 179
- из дигалогенидов и винилгалогенидов 1. 175
- из дигидразонов 1. 180
- из олефинов 1. 184
- из пропаргилацетоацетонатов 1. 196
- из серосодержащих соединений 1. 186
- из хлорангидридов кислот 1. 185
- из хлорэфиров 1. 178
- из циклооктатетраенов 1. 196

Аллен

- из 2,3-дибромпропена 1. 197
- из 2,3-дихлорпропена 1. 98

Аллиены 1. 197

- Аллиламин из изотиоцианата 1. 497
- Аллилацетальдегид из аллилвинилового эфира 2. 88
- Аллилацетон из ацетона 2. 183
- Аллилбензол из аллилбромид 1. 152
- Аллил-*n*-бутилэтилацетальдегид из пирролидинеинамина 2. 83
- o*-Аллил-*N,N*-диметилгидроксилами из *N*-окиси аллилдиметиламина 1. 576
- Аллилиодид из аллилового спирта 1. 379
- 2-Аллил-1-нафтиламин из *N*-аллил-α-нафтиламина 1. 576
- 5-Аллил-5-окси-2,4,4-триметилпентен-7-он-3 из тетраметилциклобутандиона-1,3 2. 191

n-Аллиловый спирт озонированием 1. 248

- 2-Аллилокси-1-фенилэтанол из окиси стирола и винилового спирта 1. 348
- Аллилукусная кислота из фосфорана 2. 263
- Аллилхлорид из пропена 1. 431
- Аллилциклопентан из бромциклопентана 1. 154
- 2-Аллил-2-этилпентен-4-аль из масляного альдегида 2. 88
- Аллилянтарный ангидрид из пропена и янтарного ангидрида 1. 139
- Аллофановая кислота, 2-метоксиэтиловый эфир из 2-метоксиэтианола 2. 304

Альдегиды

- из альдоз 2. 20
- из анилидов кислот 2. 39
- из аренов 2. 49, 50, 52
- из ацетиленов 2. 66
- из бензиловых спиртов 2. 13
- из бутандиенов и аминов 2. 84
- из галогениметилпроизводных 2. 20
- из *gem*-дигалогенипроизводных 2. 64
- из гетероциклов 2. 24, 60, 61
- из гликолей 2. 18
- из диазоалканов 2. 46
- из *N,N*-дизамещенных анилинов и фенолов 2. 51
- из 2,4-динитрофенилгидразонов 2. 60
- из 1,3-диоксанов 2. 12
- из карбоновых кислот или их ангидридов 2. 31
- из α-кето- и α-оксикислот 2. 89
- из кетосульфоксидов 2. 30
- из кислот 2. 46
- из метиларенов 2. 24
- из метилкетонов или альдегидов 2. 25
- из ненасыщенных спиртов 2. 71
- из нитрилов, амидов, ацилпипразолов 2. 37, 40, 41, 42
- из нитроалканов 2. 28
- нитрозированием 2. 26
- из оксидов этилена 2. 72

Альдегиды

- из α -оксиацетофенонов 2. 73
- из первичных спиртов 2. 7, 12
- из простых виниловых эфиров и ацеталей 2. 55, 56
- из пинаконов 2. 68
- из сложных эфиров, лактонов и ортоэфиров 2. 43, 45, 60
- из солей диазония и формальдоксима 2. 57
- из фенилкарбинола 2. 28
- из фенолов 2. 51
- из хлорангидридов кислот 2. 34, 35
- из этиленовых соединений 2. 54
- из эфиров при окислении 2. 27

Альдегидофталевая кислота 2. 66

из нафталина 2. 90

Альдоль из ацетальдегида 1. 272

Амиды карбоновых кислот

- из алкенов и нитрилов 2. 413
- из амидов или имидов 2. 398, 421
- из аминопроизводных альдегидов 2. 411
- из ангидридов кислот 2. 389
- из ацилазидов 2. 399
- из ацилгидразидов 2. 405
- из гидроксамовых кислот 2. 404
- из изоцианатов 2. 400, 401, 426
- из карбониллов металлов 2. 420
- из карбонильных соединений и азотоводородной кислоты 2. 417
- из карбоновых кислот и их аммониевых солей 2. 384, 419
- из кетонитрилов 2. 394
- из кетонов, diketонов и карбодимидов 2. 395, 407, 427
- из нитрилов 2. 393
- из оснований Шиффа 2. 405
- из сложных эфиров, лактонов и фталидов 2. 390
- из тиоамидов 2. 396
- из тиоловых кислот 2. 397
- из третичных аминов 2. 406
- из тригалогенакролеинов 2. 409
- из 1,1,1-тригалогензамещенных 2. 395
- из углеводов и хлорангидридов карбаминовых кислот 2. 410
- из хлорагидридов 2. 388
- циклоприсоединением 2. 430

трет-Амилацетат из трет-амилового спирта 2. 292

трет-Амилбензол из трет-амилхлорида 1. 46, 51

Амилэтиламин из нитрила валериановой кислоты 1. 479

1-Аминоадамантан из трихлорамина и адамантана 1. 547

α -Аминобензальдегид, диметилацеталь из диметилацетата бензальдегида 1. 474

1-(α -Аминобензил)нафтол-2 из нафтола-2 1. 529

4-Аминобензофенон из бензенилида 2. 125

2-Аминобензофенон из бензофенона 1. 502

4-Амино-3-бромфенил из 4-аминодифенила 1. 455

α -Амино- γ -бутиролактон из α -фталимидо- γ -бутиролактона 1. 499

γ -Аминовалериановая кислота из γ -нитровалериановой кислоты 1. 474

1-Аминогептин-2 из 1-нодгептина-2 1. 515

n -Аминодиметиланилин из n -нитрозосоединения 1. 475

2- β -Амино-5,5-диметилбицикло-[2,1,1]-гексан из 5,5-дифенилбицикло-[2,1,1]-гексан карбоновой кислоты 1. 569

2-Амино-4,6-диметилтриазин из 2,4,6-трис-(трихлорметил)-1,3,5-триазина 1. 17

3-Амино-2,2-дифенилпропиол-1 из гидразида α, α -дифенил- β -оксипропионовой кислоты 1. 481

4-Аминодифенилхлоргидрат из 4-нитродифенила 1. 473

1-Амино-2,6-дифторантрахинон из n -тозиламина 1. 501

5-Аминоизохинолин из 5-оксизохинолина 1. 514

2-Амино-5-нодбензойная кислота из антравиловой кислоты 1. 455

10-Аминокаприновая кислота из 1,1-дихлор-10-аминодецена-1 2. 232

5-Амино-1-метилпиперидон-2 из 5-нитро-1-метилпиперидона-2 1. 473

5-Амино-6-метил-3,4-пиридиндикарбоновая кислота из 3-карбэтокси-5-ацетил-6-метил-4-пиридиникарбоновой кислоты 1. 570

4-Амино-2-метилпиримидин-5-альдегид из гидразида кислоты 2. 45

1-Аминометил-2-метоксинафталин из 2-метоксинафталина 1. 529

1-Амино-1-метилциклогексан из метилциклогексана 1. 546

4-Аминафтол-1 из азосоединения 1. 476

2-Аминафтойная кислота из 3-окси-2-нафтойной кислоты 1. 514

2-Амино-4-нитрофенол из 2,4-динитрофенола 1. 475

2-Аминопентан из пентанона-2 1. 482

2-Аминопиридин

из 2-бромпиридина 1. 509

из пиридина 1. 542

5-Аминорезорцин из флороглюцина и аммиака 1. 512

2-Амино-1,6,6-триметилбицикло-[1,1,2]-гексан, этилуретан из азида кислоты 2. 303

4-Аминофенантрен из фенантрен-4-карбоновой кислоты 1. 570

2-(n -Аминофенил)гексафторпропанол-2 из гексафторацетона 1. 221

3-Амино-5-фенил-2-изоксазолн из гидразида 5-фенил-2-изоксазолин-3-карбоновой кислоты 1. 566

1- α -Аминофенил-1- n -метоксифенил-2-(2'-пиридил)этанол из 2-пиколина и 2-амино-4'-метоксифенона 1. 272, 273

6-(α -Аминофенилпропил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин из 1,2,3,4-тетрагидрохинолина 1. 545

β -Амино- β -фенилпропионовая кислота из коричной кислоты 1. 533

d , 1- α -Аминофенилуксусная кислота из бензальдегида 2. 229

4-Амино-2-фенилхинолин из 2-фенилхинолина 1. 542

n -Аминофенол из фенилгидроксиламина 1. 314

2-Аминофлуорен из 2-нитрофлуорена 1. 475

N -Аминофталимид из α -2,4-динитрофенилгидроксиламина 1. 517

Аминоэтилацеталь из хлорацетата 1. 507

3- β -Аминоэтилпирозол из γ -пирона 1. 483

α - и n -(β -Аминоэтил)толуол из толуола и этиленамина 1. 546

Амины

из азометинов 1. 538

из азота 1. 492

из алкилсульфатов 1. 509

из амидов, гидразинов, изоцианатов 1. 480, 497, 500, 537, 562

из аминов 1. 518, 526, 578

из аминокислот 1. 581

из анилинов 1. 547

из арилгидразонов 1. 572

из ароматических азосоединений 1. 488

из бензиламинов 1. 490

из галогензамещенных 1. 504, 507, 573

из гидразидов 1. 564

из гидробензолов 1. 570

из карбонильных соединений 1. 483, 486, 524, 568

из металлорганических соединений 1. 518

из мочевины, уретанов, изоцианатов 1. 497

из ненасыщенных соединений 1. 523, 531

из нитрилов 1. 477, 538

из нитрозо-, азо-, гидразино-, азидо- и других соединений 1. 475, 557

Амины

- из нитрозодиакиланилинов 1 503
- из нитросоединений 1. 470
- из оксимов 1. 482, 561
- из олефинов и нитрилов 1. 544
- из спиртов 1. 517, 529
- из фенолов 1. 512
- из цианамидов 1. 499
- из четвертичных солей 1. 491, 502
- из эпокисей 1. 529
- из эфиров 1. 515

Ангидриды карбоновых кислот

- из альдегидов 2. 373
- из аценафтенон 2. 372
- из α -дикетон и o -хинонов 2. 372
- из карбоновых кислот 2. 363, 364, 369, 374
- по оксо-синтезу 2. 375
- из ртутных солей карбоновых кислот и фосфина 2. 370
- из солей карбоновых кислот и ацилирующих агентов 2. 367
- из хлорангидридов и уксусного ангидрида 2. 368

 Δ^4 -Андростендион-3,17 из тестостерона 2. 93 Δ^4 -Андростенон-11-дион-3,17 из Δ^4 -прегненотетраол-11,17,20,21-она-3 2. 107 m -Анизидин из o -хлоранизола 1. 509 n -Анизилбензгидрилкетон из d,l - α -1,2-дифенил-1-(n -анизил)-2-аминоэтанола 2. 155

1-Анизилбутанон-2 из 1-анизил-2-нитробутена-1 2. 116

 γ -Анизил- β -цианмасляная кислота из γ -лактона γ -анизилмасляной кислоты 2. 465

Анизол из фенола 1. 331

Анилин

- из нитробензола 1. 473
- хлоргидрат из 2,4,6-триметилбензолсульфоанилида 1. 502
- β -Анилинпропионовая кислота, метиловый эфир из анилина 1. 534
- 2-Анилин-7Н-азепин из фенилазида 1.554
- 9-Антральдегид из антрацена 2. 52

Антрахинон

- из антрацена 2. 202
- из o -бензонлбензойной кислоты 2. 215

Антрацен

- из антрахинона 1. 24
- восстановлением 1. 27

Антрацен-9,10-дикарбоновая кислота, альдегид из 9,10-*бис*-(хлорметил)антрацена 2. 15

Антрацен-9-карбоновая кислота

- из антрацена 2. 271
- из антрона и изопропилового спирта 1. 329
- хлорангидрид из антрацена 2. 361

3-(1-Антрил)масляная кислота, нитрил из метансульфоната и цианистого натрия 2. 434

1-Антрол из 1-антралина 1. 287

Апокамфан-1-карбоновая кислота, альдегид из тозилацилгидразида 2. 45

 d -Арабиноза из глюконата кальция 2. 91

Арабиноза из лактона арабинозы 2. 45

Арбузова реакция 1. 377

Арены см. Алканы

Ардта — Эйстера

- перегруппировка 2. 277, 312
- реакция 1. 205

 d,l -Аспаргиновая кислота, хлоргидрат N,N^2 -добензиламида из N,N^2 -добензил- α -аспаргина 2. 388

Атролактоиновая кислота из ацетофенона 2. 229

Аценафтенон-1 из 1-аценафтеналацетата 1. 202

Аценафтенон-7 из аценафтена 1. 251

Ацетальдегид

- ацеталь из ацетальдегида 1. 586
- из ацетилен 2. 66
- из фенилацетата 2. 44
- из хлористого ацетила 2. 35
- из этилового спирта 2. 12

Ацетамид из ацетата аммония 2. 387

Ацетамидоацетон из глицина 2. 147

 α -Ацетамидобензилмалоновая кислота, диэтиловый эфир из N,N -бензилиден-*бис*-ацетида 2. 412

3-Ацетамидобутанон-2 из аланина 2. 161

4-Ацетамидо-2-стирилхинолин из 4-аминохинальдина 2. 245

4-Ацетамидо-2-хлор-6-нитро- N -метиланилин 1. 580 n -Ацетаминобензальдегид из n -аминобензальдегида 1. 2672,4-*бис*-(Ацетамино)бензальдегид из 2,4-*бис*-(диацетамино)толуола 2. 654-Ацетаминифенил- β -пиперидинэтилсульфон из 4-ацетаминифенил- β -(n -толуол-сульфокси)этилсульфона 1. 511

Ацетанилид из оксима ацетофенона 2. 416, 419

Ацетилацетон из ацетона 2. 166

Ацетилбензоил из изонитрипропиофенона 2. 145

 o -Ацетилбензойная кислота из o -фталевого ангидрида 2. 192 n -Ацетилбензойная кислота

- из n -диметилацетофенона 2. 247
- диэтилкеталь этилового эфира из этилового эфира n -ацетилбензойной кислоты 1. 590
- метиловый эфир из метилового эфира n -этилбензойной кислоты 2. 103

Ацетилглицин из глицина 2. 390

3-Ацетил-2,5-диметилфуран 2. 124

Ацетиллен из этилен-*бис*-(триметиламмонийдидромида) 1. 184 γ -Ацетил- γ -карбэтоксимелиновая кислота, нитрил из этилацетоацетата и акрилогидрида 2. 465 N -Ацетил- N -метил- n -анизидин из N -ацетил- n -анизидина 2. 423

4-Ацетил-3-метилбутен-2-овая кислота, этиловый эфир 2. 135

1-Ацетил-1-метилциклопентан из 2-метилциклогексанола 2. 153

6-Ацетил-2-метоксинафталин из 2-метоксинафталина 2. 125

 N -Ацетил- α -нафтиламин из хлоргидрата α -нафтиламина 2. 398 β -Ацетилпропионовый альдегид 2. 55

Ацетилтартроновый эфир из малонового эфира 1. 251

Ацетилурсанол-3 β -он-12-карбоновая-22 кислота, метиловый эфир из ацетил-метилурсолата перокситрифторуксусной кислоты 2. 101

Ацетилфенантрен из 9-цианфенантрена 2. 194

 N -Ацетилфенетиламин из фенетиламина 2. 387 α -Ацетилфенилуксусная кислота 2. 94

2-Ацетилфлуоренон из 2-ацетилфлуорена 2. 103

4-Ацетилфталева кислота из диметилового эфира 4-аминофталево кислоты 2. 137

Ацетилфторид

- из уксусной кислоты 2. 352
- из хлористого ацетила 2. 354

2-Ацетил-4-хлорнафталин-1,8-дикарбоновая кислота из 3-ацетил-5-хлорацена-фена 2. 372

Ацетилциклогексанол из 1-ацетилциклогексена 2. 142

- 1-Ацетилциклогексанол из 1-этилциклогексанола 2. 143
 1-Ацетилциклогексен из 1-этилциклогексанола 2. 143
 2-Ацетилциклопентандион-1,3 из ангидрида янтарной кислоты 2. 135
 Ацетилянтарная кислота, этиловый эфир из ацетальдегида 2. 169
 4-Апетоамидохинолиновая кислота из стирилхинолина 2. 245
 Ацетоацетанид из diketена и анилина 2. 396
 o-Ацетованилин из нитрила o-гетатровой кислоты 2. 194
 1-Ацетоксибутандиол-1,3 из изопропилацетата 2. 297
 D-α-Ацетоксиизовалериановая кислота из D-валина 2. 310
 γ-Ацетоксимасляный альдегид из аллилацетата 2. 55
 транс-1-Ацетоксн-2-нитро-1-фенилциклогексан из 1-фенилциклогексана 2. 488
 3-(β)-Ацетоксн-22-окси-бис-Δ⁶-норхолел из тиолового эфира 1. 241
 транс-3-β-Ацетоксипрегнандиен-5,17(20)-аль-21 из алкана 2. 72
 3-Ацетоксипрегнандиен-5,7-аль-21 из бромида 2. 15
 α-Ацетоксипропионовая кислота, этиловый эфир из этилового эфира молочной кислоты 2. 294
 3-Ацетокснхолоен-5-аль-24 из этилового эфира 3-ацетоксн-5-тиохолоеновой кислоты 2. 35
 α-Ацетокснцнклогексанон 2. 345
 α-Ацетоксн-N-цнклогекснлизовалерамид из изомаляного альдегида 2. 288
 Ацетон
 из гидроперекиси изопропилбензола 2. 106
 — кумола 2. 300
 дипропилкеталь из ацетона 1. 593
 из оксн пропилена 2. 154
 из пропана 2. 103
 β-Ацетонафтамид из β-ацетонафтола 2. 418
 Ацетонилацетон из фурана 2. 139
 Ацетонитрил из диметилсульфата и пиянистого натрия 2. 434
 1-Ацето-2,4,4,5,5-пентаметилцнклопентен-1 2. 121
 Ацетофенон
 из бензойной кислоты 2. 161
 дипропилкеталь из ацетофенона 1. 587
 4-Ацетохинолин 1. 190
 Ацилирование 2. 121, 159
 Ацилокснрование 2. 345
- Байера — Виллигера**
 окисление 1. 300
 реакция 2. 312
Бамбергера перегруппировка 1. 313
Барбье — Виланда метод 2. 244
Бартон реакция 1. 395
Бахмана реакция 1. 68
Бейкера — Венкитарамана перегруппировка 2. 163
Бекмана перегруппировка 1. 539, 560, 2. 281, 414, 419, 448
Берча реакция восстановления 1. 128, 2. 116
 Бензальацетофенон по Кляйзену — Шмидту 1. 271
 Бензальдегид
 из ацетофенона 2. 74
 из бензиламина 2. 9
 из бензильового спирта и иодозобензола 2. 9, 11, 37
 из бензонитрила 2. 12, 14, 15, 41
 из гидрида бензойной кислоты 2. 45
 диэтилацеталь из бензанилина 1. 588
 из транс-стильбена 2. 17
 из триэтилового эфира ортобензойной кислоты 1. 609

- из 2-фенилимидазола 2. 43
 из фенилнитрометана 2. 30
 из хлористого бензоила 2. 39
Бензальмалоновая кислота
 нитрил из нитрила малоновой кислоты 2. 443
 этиловый эфир из бензальдегида 2. 330
Бензамид
 из бензальдоксима 2. 416
 из 1,2-бензонлкарбоновой кислоты 2. 405
 из хлористого бензоила 2. 389
 o-Бензамидокоричный альдегид из хинолина 2. 64
 3-(o-Бензамидофенил)пировиноградная кислота, этиловый эфир из этилового эфира o-аинно-α-бензамидоцианмата 2. 142
 Бензанид из бензофенона 2. 412
 1,2-Бензантрацен из o-толил-α-нафтилкетона 1. 52
 Бензгидриламн из бензофенона 1. 483
 Бензгидрил-β-хлорэтиловый эфир из дифенилкарбинола 1. 343
 Бензгидрилэтилкетон из бензгидрил-β-диметиламиноэтилкетона гидрохлорида 2. 175
 Бензгидрол из бензофенона 1. 228, 230
Бензидии
 из гидразобензола 1. 570
 из нитробензола 1. 572
 Бензиламин из бензальдегида 1. 485
 Бензиламино-3-карбоновая кислота из бензойной кислоты 1. 528
 N-Бензил-β-аминомасляная кислота из кротовой кислоты 1. 534
 2-Бензиламинопиридин из 2-аминопиридина 1. 518
 Бензиланилин из анилина 1. 517
 N-Бензиласпарагиновая кислота, монохлорангидрид из N-бензиласпарагиновой кислоты 2. 352
 o-Бензилбензальдегид, азин из o-бензонитрила 2. 43
 o-Бензилбензилдиметиламин по перегруппировке Соммле — Хаузера 1. 574
 β-Бензил-γ-бутиротактон из β-бензоил γ-бутиролактона 1. 13
 Бензилданил из бензальанилина 1. 185
 4-Бензил-1,4-дигидро-2-метокснхинолин из 2-метокснхинолина 1. 511
 1-Бензил-3,3-диметил-4-фенилазегиданон-2 обменом с амидом 2. 398
 Бензилиден-бис-диметиламин из бензальдегида 1. 525
 γ-Бензилиденмасляная кислота из фосфорана 2. 263
 1,3-Бензилиден-2-стеарилацетерильовый эфир из 1,3-бензилиденглицерина 1. 332
 Бензилиденфлуорен из флуорена 1. 165
 Бензилиденфторид из фенилсульфуртрифторида 1. 398
 Бензилиденциклопентанон из бензальдегида 2. 180
 Бензилиденянтарная кислота из фосфорана и бензальдегида 2. 263
 (Бензилкарбэтоксиметилен)трифенилфосфоран из (карбэтоксиметилен)трифенилфосфорана 2. 262
 α-Бензилкоричная кислота из фосфорана и бензальдегида 2. 263
 Бензилметилкетон из фенилуксусной кислоты 2. 161
 3-Бензил-3-метилпентаионовая кислота из нитрила 2. 229
 1-Бензил-3-метилпиразол-5-карбоновая кислота из 5-фурил-1-бензил-3-метилпиразола 2. 218
 6-S-Бензилмонотиолкарбонат из метил-2,3,4-o-трибензоил-D-глюкопиранозида 6-S-бензилксантата 1. 206
 Бензил-2-нафтиловый эфир из β-нафтола 1. 328
 1-Бензил-2-нафтол из β-нафтола 1. 328
 Бензил из фенилбензилкетона 2. 105
 Бензиловая кислота из бензальдегида 2. 242

- Бензиловый спирт
из альдегида и изопропилового спирта 1. 228
из хлористого бензонла 1. 225
из эфира тиокислоты 1. 241
- 5-Бензилоксн-3-ацетилиндола из N,N-диметилацетамнда 2. 130
- 3-β-Бензилоксн-5-кето-5,6-секо-холестан-6-карбоновая кислота из 3-β-бензилок-
си-5α-гидроксихолестанона-6 2. 95
- Бензилокситриметиллукусусный альдегид из 2-фенил-5,5-диметил-1,3-диоксана 2.
13
- Бензилфенилацетилен из фенилэтилмагнийбромида 1. 190
- Бензилфенилкарбинол из дибензилового эфира 1. 279
- Бензилфенилкетон из 1,1-дифенилэтилендиамна 2. 155
- 9-Бензилфлуоренол-9 из бензил-9-флуоренилового эфира 1. 279
- S-Бензил-N-фталойл-L-цистеин из o-карбэтокситиобензойной кислоты 2. 397
- Бензилхлорид из бензилметилового эфира 1. 389
- Бензилхлорметилкетон из хлорангидрида фенилуксусной кислоты 2. 167
- 2-Бензилциклопентанон из 2-бензил-2-ацетилциклопентанона 1. 66
- 3-Бензилциклопентен-1 из цис-2-бензилциклопентанол-1 1. 107
- Бензилэтилен из диазометана и триэтиламина 1. 115
- 9-Бензил-10-α-этоксисбензилантрацен из 9,10-диокси-9,10-дигидро-
антрацена 1. 345
- Бензин из бензоина 2. 98
- Бензорборнаднен из 1,2,3,4-тетрахлорбензорборнеина 1. 17
- 3-Бензоилхлорид-2,2,2,1-гексадиен-2,7-дикарбоновая-5,6 кислота, ангидрид из
нафталина и малеинового ангидрида 1. 143
- 2,3-Бензо-1,4-дикетофеноксазин-N-тозил при перегруппировке Смайла 1. 334
- α-Бензоилацетальдегид из β-бензоилвинилхлорида 1. 598
- Бензоилацетальдегид, диэтилацеталь из фенилэтилкетона 1. 598
- o-Бензоилбензойная кислота из фталевого ангидрида 2. 129
- Бензоилбромид из трифенилфосфина и брома 2. 351
- β-Бензоил-γ-бутиролактон, гидрирование 1. 13
- β-Бензоилвалериановая кислота из бутирофенона 2. 258
- β-Бензоилвалериановая кислота из 1-фенилциклогексанола-1 2. 240
- 5-Бензоилвалериановая кислота из α-цианциклопентанона 2. 194
- Бензоилгликолевая кислота из дибензоата бутнн-2-диола-1,4 2. 246
- Бензоилглицил-D, L-лейцин из амида 2. 228
- 4-Бензоилдекагидрохинолин, хлоргидрат из амида 2. 303
- Бензоилиодид из хлорбензшла 2. 355
- Бензоилмалоновая кислота, этиловый эфир из диэтилового эфира малоновой
кислоты 2. 163
- α-Бензоил-α-нитроацетанид из α-нитроацетофенона 2. 427
- 6-Бензилоксн-1,2-нафтогидрохинон из 1,2-нафтохинона 1. 306
- ω-Бензоилпелларгоновая кислота из себаценовой кислоты 2. 129, 271
- 2-Бензоилпиридин из 2-бензилпиридина 2. 104
- 3-Бензоилпиридин из никотиновой кислоты 2. 124
- 4-Бензоилпиридин из 4-бензилпиридина 2. 104
- Бензоилпропионовая кислота из бензола и ангидрида янтарной кислоты 2. 129
- Бензоилтрифторацетат
из бензойного ангидрида 2. 367
из хлористого бензонла 2. 368
- Бензоилуксусная кислота, этиловый эфир из ацетоуксусного эфира 2. 163, 324,
337
- α-Бензоилфенантридин из 6-бензил-5,6-дигидрофенантридина 2. 104
- Бензоилфторид
из бензотрихлорида 2. 358
из хлорбензола 2. 354
- Бензоилхлорид
из бензальдегида 2. 358

- из бензоата натрия 2. 353
- из бензотрихлорида 2. 358
- из трет-бутилгипохлорита 2. 358
- из метилового эфира тиобензойной кислоты 2. 359
- Бензоилциклобутен-1-карбоновая кислота из амида 2. 228
- N-Бензоилэфедрин из эфедрина 2. 394
- Бензоин
из бензальдегида 1. 237
этиловый эфир из бензоина 1. 350
- Бензоинацетат из бензоина и уксусного ангидрида 2. 292
- Бензойная кислота
из антралиновой кислоты 1. 26
из ацетофенона 2. 239
из бензпннаколина 2. 268
n-анизильный эфир из бензоата меди 2. 300
бензгидриловый эфир из бензойной кислоты 2. 312
бензиловый эфир из бензальдегида 2. 343
— — из натриевой соли бензойной кислоты 2. 300
метильный эфир из бензамида 2. 303
n-пропиловый эфир из бензотрихлорида 2. 305
фениловый эфир из фенола 2. 290, 319
4-хлорбутиловый эфир из тетрагидрофурана 2. 318
хлоргидрат 2-аминоэтилового эфира из амида 2. 303
этиловый эфир из бензойной кислоты 2. 286
— — из диацетала бензальдегида 2. 314
— — из подбензола 2. 317
— — из трихлорацетофенона 2. 338
- бензоинуксусный ангидрид из кетена и бензойной кислоты 2. 370
- Бензойный ангидрид
из аддукта бензила и триметилфосфита 2. 373
из бензоата серебра 2. 368
из бензойной кислоты 2. 367
из хлорангидрида бензойной кислоты 2. 365
- 4-Бензоксн-ар-2-тетралол из 10-бензоксн-2-кето-Δ¹:9, 3:4-гексагидронафталина 1.
315, 316
- Бензол
из бромбензола 1. 17
из декалина 1. 17
из Δ⁴-тетрагидрофталевого ангидрида 1. 60
- Бензолсульфокислота
ангидрид из бензолсульфохлорида и шавелевой кислоты 2. 367
этиловый эфир из бензолсульфохлорида 2. 290
- Бензолсульфохлорид из диметилформидиний хлорида и бензолсульфокислоты 2. 350
- 1H-Бензонафтенон-1 из перинафтаона-1 1. 65
- Бензонитрил
из бензальдегида 2. 452, 453, 475
из бензойной кислоты 2. 454
из изонитрила 2. 446
из хлористого бензонла 2. 454
- N-(α-Бензосульфамидоэтил)пирролидинон-2 из N-винилпирролидинона 2. 424
- Бензофенон
из N-бензоилимидазола 2. 194
из бензола 2. 140
диэтилкеталь из диазофенилметана 1. 608
- Бензохинон
из анилина 2. 203
из фенола 2. 204
- Бензохинондикарбоновый ангидрид 1. 142

- Бензоциклобутендион из 1,1,2,2-тетрабромбензоциклобутена 2. 140
 β-Бензпинаколин из бензпинакона 2. 150
 Бензпинакон
 из бензофенона и пропанола-2 1. 236
 дифениловый эфир из *трет*-бутилперекиси 1. 366
 Бифенил
 из диазониевой соли бензидина 1. 27
 из нитробензола 1. 73
 Бицикло-[2,1,1]-гексан-1-метилбромид из бицикло-[2,1,1]-гексан-1-метанола 1. 383
цис-Бицикло-[5,3,0]-декан из циклодеканон-*п*-толилсульфонилгидразона 1. 79
 Δ^{1,6}-Бицикло-[4,6,0]-додецен из циклодекатриена-1,5,9 1. 134
транс-Бицикло-[6,2,0]-доцен-9 из 9,10-дикарбоновой кислоты 1. 172
 Бицикло-[3,3,1]-нонен-1 декарбоксилированием 1. 169
 Бицикло-[2,2,2]-октан-1,4-дицианат из 1,4-диоксибицикло-[2,2,2]-октана 2. 438
 Бицикло-[3,3,0]-октен-2 из циклооктадиена-1,5 1. 128
 Бицикло-[2,2,3]-октен-2-он-5 из бицикло-[2,2,2]-октанон-5-дикарбоновой-2,3 кислоты 1. 172
Бюрда реакция 1. 85, 99
 9-Борабицикло-[3,3,1]-нонан 1. 215
 Брассиловая кислота из метилена-2,2'-дигидрорезорцина 2. 269
Брауна
 метод 1. 201, 212, 2. 5
 реакция 1. 394, 580, 2. 37
Бредта правило 1. 169
 α-Бромадипиновая кислота, этиловый эфир из этилового эфира адипиновой кислоты 1. 440
 Бромаллен из 3-бромпропина-1 1. 199
 2-Бромаллиламин из гексаметилентетрамина 1. 515
 Бромбензол из ангидрида 2. 354
п-Бромбензальдегид из *п*-бромтолуола 2. 65
м-Бромбензойная кислота из *м*-бромбензальдегида 2. 242
п-Бром-*трет*-бутилбензол из *трет*-бутилбензола 1. 450
 5-Бромвалериановая кислота, метиловый эфир из серебряной соли метилового эфира адипиновой кислоты 1. 396
 4-Бромгептен-2 из гептена-2 1. 434
транс-Бромгидрин из окиси циклогексена 1. 424
 α-Бромдифенилуксусная кислота, метиловый эфир из ацеталь кетона 2. 293
 α-Бромизовалериановая кислота из изопропилмалонового эфира 2. 234
 5-Бромизохинолин из изохинолина 1. 457
 3-Броминдол из индола 1. 457
 α-Бромкаприловая кислота, этиловый эфир
 из *трет*-бутилового спирта 1. 441
 из этилового эфира α,α-дибромуксусной кислоты 2. 319
 α-Бромкапроновая кислота из *н*-капроновой кислоты 1. 440
 α-Бромкапроновая кислота, этиловый эфир из октана-1 1. 417
 α-Бромкоричный альдегид
 из альдегида 1. 591
 ацеталь из α-бромкоричного альдегида 1. 590
 2-Бромлауриновая кислота, метиловый эфир из лауриновой кислоты 1. 440
 α-Броммасляная кислота, метиловый эфир из масляной кислоты 1. 440
 Броммезитилен из мезитилена 1. 450
 2-Бром-4-метилбензальдегид из 2-бром-4-метиланилина 2. 58
 1-Бром-3-метилбутин-1-ол-3 из метилбутин-1-ола-3 1. 435
 3-Бромметилтиофен из 3-метилтиофена 1. 435
 6-Бром-4-метил-8-фенилхинолин из 2-амино-5-бромдифенила 1. 550
 α-Бром-β-метоксипропионовая кислота, метиловый эфир из метилакрилата 1. 443

- 2-Бром-3-нитробензойная кислота из натрийдинитрофталата 1. 443
 1-Бром-1-нитропропан из соли 1-нитропропана 1. 439
 2'-Бром-α-нитростильбен из 2-бромбензилдена 2. 498
 β-(2-Бром-4-нитрофенокси)пропионовая кислота, этиловый эфир из β-диазопропионовой кислоты 1. 346
 2-Бром-2'-нитро-4'-хлордифениловый эфир из 2,5-дихлорнитробензола 1. 359
 1-Бромоктан из гептена-1 1. 406
 1-Бромоктен-2 из октана-1 1. 252
 1-Бромпентан из пентанола-1 1. 375
 3-Бромпентан из 3-амилтозилата 1. 383
цис- и *транс*-1-Бромпентен из пентина-1 1. 412
 2-Бромпиридин из 2-аминопиридина 1. 391
 3-Бромпиридин из пиридина 1. 456
 γ-Бромпропиленкеталь диэтилкетона из диэтилкетона эпибромгидрина 1. 589
 β-Бромпропионовая кислота, метиловый эфир из метилового эфира акриловой кислоты 1. 407
 N-Бромсукцинимид в реакциях галогенирования 1. 430
п-Бромтолуол
 из *п*-толуидина 1. 393
 из толуола 1. 450
 1-Бром-2,2,3-триметилциклопропан из 1,1-дибром-2,2,3-триметилциклопропана 1. 466
 α-Бромуксусная кислота
 из уксусной кислоты 1. 440
 этиловый эфир из бромуксусной кислоты 1. 441
 9-Бромфенантрен из фенантрена 1. 448
транс-β-Бром-β-фенилакрилонитрил из тетрахлорэтана 2. 466
 2-(*п*-Бромфенил)пропионовая кислота из 3-(*п*-бромфенил)-1,1-дихлорпропена-1 2. 232
 о-Бромфенол из фенола 1. 451
п-Бромфенол из *п*-бромбензолдиазония 1. 293
 о-Бромфторбензол по реакции Шимана 1. 392
 1-Бром-2-фторбензол из о-броманилина 1. 394
 2-Бром-4-хлоранилин из *п*-хлоранилина 1. 454
 2-Бром-2-хлорпропан из α-хлоризомаляной кислоты 1. 467
 4-Бром-7-хлорхинолин из 4,7-дихлорхинолина 1. 387
транс-2-Бромциклогексанола из окиси циклогексена 1. 424
 3-Бромциклогексен из циклогексена 1. 434
 2-Бром-3-циклогексилпропаналь из α-бромакролеина 1. 21
 Бромциклопропан из кислоты 1. 397
 β-Бромэтилфениловый эфир из фенолята натрия и бромистого этилена 1. 329
Буво — *Блана* реакция 1. 229, 230, 537
Бухерера реакция 1. 285—287, 512—513
 Бутадиен-1,3
 из 1,4-дихлорбутина-2 1. 177
 из 3-сульфоена 1. 115
 из тетраметилсульфоксида 1. 113
 из циклобутена 1. 162
н-Бутанол
 из *н*-бутиламина 1. 207
 из пропиена 1. 219
 из 1,2-эпоксибутана 1. 227
 Бутанол-2
 из *н*-бутиламина 1. 207
 из *цис*-бутена 2. 215
транс-Бутанол, окись из *эритро*-3-бромбутанола-2 1. 335
 (Бутанон-3-ил)дегидроиндоллизидинийодид из иодистого (3-хлорбутен-2-ил)дегидроиндоллизидина 2. 141

- Бутен-1 из *n*-бутиламина 1. 207
 Бутен-2 из α -хлордиэтилсульфона 1. 113
 β -трет-Бутилакриловая кислота из 1-хлор-1,3-диметилбутена-1 2. 257
трет-Бутиламин
 из *трет*-бутилмагнийхлорида 1. 520
 из *трет*-бутилмочевины 1. 497
 из *трет*-бутилфталимида 1. 499
 из 2,2-диметилэтилендиамина 1. 490
 из мочевины 1. 497
n-трет-Бутиланилин из *n*-нитро-*трет*-бутилбензола 1. 474
n-Бутилацеталь из *n*-бутилового спирта 1. 600
трет-Бутилацетат из диметиланилина 2. 290
n-Бутилацетилен из ацетилендида натрия 1. 190
 α -Бутил- γ -ацетилмасляная кислота из бутил-(3-хлорбутен-2-ил)уксусной кислоты 2. 141
n-трет-Бутилбензойная кислота, *m-трет*-бутилфеноловый эфир из *n-трет*-бутилбензойной кислоты 2. 302
втор-Бутилбензол из *n*-бутилхлорида 1. 46
трет-Бутилбензол
 из бензола и изобутилена 1. 49
 из *трет*-бутилхлорида 1. 46, 50
n-Бутилбензол
 из бутилбромиды 1. 36
 из *n*-бутилхлорида 1. 46
втор-Бутилбромид из *N*-бензоил-*втор*-бутиламина 1. 394
n-Бутил-*трет*-бутилацеталь масляного альдегида 2. 27
 2-Бутилгепталь из *трет*-бутиламина 2. 83
трет-Бутилгипохлорит в реакциях галогенирования 1. 430
N-2-Бутилендицианамид из цианазиды 2. 466
втор-Бутилендицианоуксусная кислота-этиловый эфир из метилэтилкетона 2. 444
трет-Бутилизопропиловый эфир из *трет*-бутилового спирта 1. 343
N-трет-Бутилкарбамат из *трет*-бутилового спирта 2. 401
трет-Бутилмалоиновая кислота, диэтиловый эфир из малоинового эфира 2. 319
n-Бутилмалоиновая кислота
 диэтиловый эфир из этоксимагниймалоинового эфира 2. 335
 этиловый эфир из малоинового эфира бромистого *n*-бутила 2. 335
трет-Бутилметилацеталь *n*-хлорбензальдегида из метилового эфира *n*-хлорбензола 1. 608
 1-*n*-Бутилнафталин из 1-бромнафталина 1. 36
трет-Бутиловый кислотный фталат из фталевого ангидрида 2. 292
n-Бутиловый эфир из бутилового спирта 1. 332
 Бутилоктилацеталь муравьиного альдегида из хлористого *N*-(октил оксиметил)-пиридина 1. 595
 5-*n*-Бутилпиридин-2-карбоновая кислота из этилкетона 2. 252
N-Бутилпирролидин из *N*-хлорди-*n*-бутиламина 1. 551
трет-Бутилпропаргильная кислота из пиразолона 2. 232
трет-Бутил-*N*-стирилкарбамат из цианамиды 1. 564
трет-Бутилфениловый эфир из *трет*-бутилового эфира 1. 339
N-Бутилформамид из диметилформамида 2. 398
трет-Бутилфталимид из фталевого ангидрида 2. 390
n-Бутилхлорид из *n*-бутилового спирта 1. 376
n-Бутилцианоуксусная кислота из масляного альдегида 2. 330
транс-4-*трет*-Бутилциклогексанол из 4-*трет*-бутилциклогексанона 1. 224
цис-4-*трет*-Бутилциклогексилламин, хлоргидрат из *транс*-4-*трет*-бутилциклогексилтозилата 1. 511
трет-Бутилэтилен из 2,3-диметилбутанола-2 1. 107
 Бутилэтиловый эфир из диэтилацетата 1. 368
втор-Бутилэтиловый эфир из *втор*-бутилового спирта 1. 329

- α -Бутирилглутаровая кислота, этиловый эфир из бутирилацетоуксусного эфира 2. 337
n-Бутирилуксусная кислота, этиловый эфир из метил-*n*-пропилкетона 2. 324
о-трет-Бутилфеиол из фенола и изобутилена 1. 311
 Бутирилхлорид из хлорангидрида фталевой кислоты 2. 351
 Бутирилантарная кислота, этиловый эфир из альдегида масляной кислоты 2. 169
 Бутироин из этилового эфира масляной кислоты 2. 239
о-n-Бутоксинитробензол из *о*-нитрофенола 1. 330
 2-*трет*-Бутокситетрагидрофуран из тетрагидрофурана 1. 607
 24-*трет*-Бутоксид-5 β -холан из *трет*-бутилового эфира 5 β -холана 1. 369
- Вагнера — Меервейна* изомеризация 1. 375, 408
 Валериановая кислота
 N-бутиламид из дибутилуксусной кислоты 2. 420
 N,N-диэтиламид из валериановой кислоты 2. 388
 нитрил из α -хлорбутана и цианистого натрия 2. 434
 — из валериановой кислоты 2. 454
D,L-Валилхлорид из *D,L*-валина 2. 351
 Ванилин
 из диметилового эфира 1. 290
 из эвгенола 2. 17
 Ванилиновая кислота и нитрил из ванилина 2. 450
Варентрапа реакция 2. 265
 Варфарин из основания Шиффа 2. 332
 Вератровая кислота
 амид из вератронитрила 2. 394
 нитрил из вератрового альдегида 2. 452
Вильгердта реакция 2. 407
Вильсмейера реакция 2. 52
Вильямсона реакция 1. 326, 334, 585
 1-Винилизохинолин из 1- β -диметиламинэтилизохинолина 1. 111
 Винилмалоиновая кислота
 диэтиловый эфир из винилмалоиновой кислоты 2. 273
 из бутилвинилового эфира 2. 320
 2-Винилтиофен из тиофена 1. 95
 Винилциклогексан из 1-этилциклогексена 1. 121
цис-Витамин- D_2 из *цис*-превнтамидина- D_2 1. 159
Виттига
 перегруппировка 1. 279
 реакция 1. 164, 166, 201, 2. 197, 218, 262
 снотез 1. 271, 2. 79
Вольфа перегруппировка 1. 205, 2. 277, 312
Вольфа — Кизнера метод 1. 472
Воля — Циглера реакция 1. 432
 Восстановление
 алифатических кетонов 1. 235
 альдегидов 1. 231
 аминокислот 1. 230
 ароматических карбонильных соединений 1. 230, 235
 ацетиленов 1. 85, 125
 бензилов 1. 239
 бензофенонов 1. 235
 по Бёрчу 1. 27, 128, 2. 116
 борфторидов диазония 1. 26
 гидридами металлов 1. 222—225
 диенов 1. 128
 карбонильных соединений 1. 11, 228

Восстановление

- каталитическое 1, 228
- по Кижнеру — Вольфу 1. 46
- кетонс 1. 235
- кислот 1. 231
- по Меервейну — Пондорфу — Верлею 2. 95, 115
- меркаптанов 1. 25
- нитрилов 1. 538
- полигалогенпроизводных 1. 465
- полутиоацеталей 1. 240
- реактива Гриньяра 1. 32
- сложных эфиров 1. 231
- солей диазония 1. 25
- фотохимическое 1. 235
- хинонов 1. 23, 305
- хлорангидридов кислот 1. 239
- эфиров енолов 1. 367
- Вудварда — Гофмана* правило 1. 148
- Вюрца* реакция 1. 32, 34, 40
- Бюрца — Фиттига* реакция 1. 32, 33

Габриеля реакция 1. 497, 504, 514, 2. 422

Галогенангидриды

- из ангидридов кислот 2. 353
- из N-ацилимидазолов 2. 355
- из галогенангидридов 2. 354
- галогенкарбонилированием 2. 360
- из гидразидов кислот 2. 359
- из карбоновых кислот и неорганических галогенидов 2. 348, 351
- из кетонс 2. 362
- из пергалогенпроизводных 2. 358
- из сложных эфиров 2. 352
- из 1,1,1-тригалогенпроизводных 2. 356
- из эфиров тиоловых кислот 2. 359

Галогендекарбоксилирование 1. 399

Галогенпроизводные

- из амидов 1. 394, 466
- из аминов 1. 467
- из алифатических углеводородов 1. 428
- из анилинов и анилидов 1. 453
- из ароматических углеводородов 1. 446, 458, 460
- из ацетиленов 1. 435
- из галогенпроизводных 1. 384, 465
- из гетероциклических соединений 1. 455
- из карбонильных соединений 1. 379, 395, 398, 436
- из кислот 1. 439
- из металлоорганических соединений 1. 442
- из олефинов 1. 432
- из соединений серы 1. 441
- из солей диазония 1. 390
- из спиртов 1. 374, 376, 380, 382, 399
- из сульфониевых солей 1. 399
- из фенолов 1. 450
- из хлорангидридов кислот 1. 397
- из эпокисей 1. 424
- из эфиров 1. 388, 435, 439

Гаммика реакция 1. 278*Гаттермана — Коха* реакция 2. 49, 50*Гаттермана* метод 1. 391, 2. 49

- 1,2,3,4,7,12-Гексагидробенз[а]антрацен из бензантрацена 1. 27
- 1,2,5,6,9,10-Гексагидронафталин из *цис*-дигидронафталина 1. 63
- Гексагидрофталевая кислота, *цис*-динитрил из *цис*-диамида 2. 448
- n*-Гексадекан из цетилодида 1. 17
- Гексадецен-1 из α -тетрадецил- β -бромэтила 1. 101
- цис*-Гексадецен-8-овая кислота из (карбалкокксилкилиден)трифенилфосфорана 2. 262

1,2-Гексадепилиденацеталь глицерина из диметилацетала пальмитинового альдегида 1. 593

Гексадецилкетен из хлорангидрида стеариновой кислоты 2. 382

транс- и *цис*-Гексадецен-1,4 из бутадиена и пропанола-2 1. 137

Гексаметилацетон

из хлорангидрида триметилуксусной кислоты 2. 139

из этилового эфира триметилуксусной кислоты 2. 193

1,2,3,4,5,8-Гексаметилпфталин из 2-амино-3,6-диметиланилина 1. 83

2,4,4,6,8,8-Гексаметил-9-окса-2,6-дизабицикло-[3,3,1]-нонан из 2-метилпропанола 1. 527

Гексамтилфосфотриамид в реакциях восстановления 1. 367

Гексамтилциклогексадиенон из гексамтилбензола 2. 99

Гексапаль

из бромистого *n*-амила 2. 87из нодистого *n*-гексила 2. 23

Гексанитрозтан из дикалиевой соли тетранитрозтана 2. 478

n-Гексанол из окиси этилена 1. 262

Гексанол-2 из гексена-1 1. 213, 216

Гексанол-3 из гексена-1 1. 213

Гексатриен-1,2,5 из 1,1-дибром-2-аллилциклопропана 1. 198

Гексафенилбензол из толана 1. 83

2,2,3,4,4,4-Гексафторбутанол из перфторпропена 1. 256

1,1,1,4,4,4-Гексафторбутанон-2 из ацетата 1,1,1,4,4,4-гексафторбутен-2-ола-2 2. 145

Гексафторбутин-2 из 2,3-дихлоргексафторбутена-2 1. 180

1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2,2-дихлорпропан из перхлорпропана 1. 387

Гекса-(*п*-хлорфенил)бензол из 1,2-д-((4-хлорфенил)ацетилен) 1. 83

1,2,3,4,7,7-Гексахлор-5-фенилбип-ло-[2,2,1]-гептен-2 из гексахлорциклопентадиена 1. 142

Гексахлорциклогексан из бензола и хлора 1. 407, 408

Гексахлорциклопропан из тетрахлорэтилена 1. 419

Гексен-1 из гексиламина 1. 109

транс-Гексен-3 из гексина-3 1. 128

Гексен-2-дион-4,5-аль-1, днэтилацеталь из тозилатоксима метилфурилкетона 1. 588

n-Гексилбензол из гидразона капрофенона 1. 13

2-Гексилдеканол из октилового спирта 1. 276

n-Гексилфторид из бромистого *n*-гексила 1. 386

Гексин-1 из ацетилада натрия 1. 189

Гексин-2-овая кислота, этиловый эфир из хлорангидрида масляной кислоты 1. 185

Гексин-5-овая кислота, *n*-бромфенациловый эфир из натривой соли 2. 300

Гендеканон-5 из 5-бутоксигендецена-5 2. 142

Гелля — Фольгарда — Зелинского метод 1. 439

Гемимеллитол из 2,3-диметилбензилтриметиламмоний нодид 1. 19

Гентициновая кислота из салициловой кислоты 1. 302

Гептадецилбромид из стеариновой кислоты и брома 1. 397

Гептаден-1,5 из 3-метилгептадиена-1,5 1. 158

- Гептальдегид
из гексена-1 2. 55
из *n*-гексиллития 2. 87
из *N*-гептилгексаммония 2. 21
из 1-иодгептана 2. 22
из касторового масла 2. 89
Гептадион-2,4 из бензилового эфира ацетоуксусной кислоты 2. 164
n-Гептанол
из альдегида 1. 228
из кетона 1. 233
Гептаиол-2 из кетона 1. 230
Гептахлорпропан из тетрачлорэтилена 1. 421
Гептацен-7,16-хинон из нафталин-2,3-диальдегида 2. 216
Гептациклен из аценафтилена фотохимически 1. 75
Гептен-1 из *n*-гексилмеркаптана 1. 113
Гептен-3 из 4-бромгептана 1. 95
n-Гептиламин из гептальдоксима 1. 482
n-Гептиловый альдегид
из гептанола-1 2. 9
из октена-1 2. 17
o-*n*-Гептилфенол из *o*-гептаиоилфенола 1. 13
Геранилцетон из линалола 2. 178
Гербе реакция 1, 42
8-Гидразинхинолин из 8-оксихинолина 1. 513
Гидразобензол из азобензола 1. 476
Гидрастинная кислота, ангидрид из гидрастиновой кислоты 2. 364
Гидриндиол-8 из гидроперекиси 1. 250
Гидрирование
алкенов и аренов 1. 19, 23
алкилбензолов 1. 22, 23
алкилфуранов 1. 234
каталитическое 1. 11, 231
кетонс 1. 232
циклогексанонс 1. 232
Гидробеизамид из бензальдегида 1. 267
Гидроборирование 1. 212, 214—215
Гидрогенизация 1. 11
связи углерод — углерод 1. 27
циклобутанс 1. 27
фенилциклопропанс 1. 28
Гидрогенолиз 1. 234, 490, 491
Гидрокориная кислота из трифенилфосфорана 2. 262
Гидрокориный спирт из коричнегс спирта 1. 224
транс-Гидроксילирование 1. 253
цис-Гидроксильирование 1. 254
Гидролиз
алкилгалогенидов 1. 203
аминов 1. 496, 285
гетероциклов 2. 139
диазо-1,3-дикетонс 1, 206
1,3-дитианс 2. 59
окиси триметилена и этилена 1. 210
хлорбензолс 1. 284
эпоксисей 1. 210
Гидроформильирование 1. 218, 2. 54
Гидрохинон
диацетат 2. 292
из фенола 1. 302

- Гинзбурга метод 1. 197
Глазера реакция 1. 194
Гликолевая кислота из хлоруксусной кислоты 1. 329
Глиоксаль
из дисульфата глиоксала 1. 595
из паральдегида 2. 25
Глиоксиловая кислота, *n*-бутиловый эфир из ди-*n*-бутилового эфира *d*-вининой кислоты 2. 20
Глицерин-1-миристат-2,3-бис-(4-нитробензоат) из 1-третилового эфира 2,3-бис-(4-нитробензоата) глицерина 2. 318
Глицерин, триацетат из изопропенилацетата 2. 297
Глицин, хлоргидрат этилового эфира из метиленаминоацетонитрила 2. 296
Глутакоиновый диальдегид, натриевая соль из пиридина 2. 64
L-Глутаминовая кислота, дибензиловый эфир хлоргидрат из L-глутаминовой кислоты 2. 288
Глутаримид из моноамида 2. 388
Глутаровая кислота
из альдегида 3,4-дигидро-1,2-пиран-2-карбоиновой кислоты 2. 239
имид из γ -цианмасляной кислоты 2. 392
3-О- α -D-Глюкопиранозил- α -D-арабиноза из моногидрата β -мальтозы 2. 20
Гомопиперазин из N-(2-цианэтил)этилсидиамина 1. 478, 480
Гомофталеовый спирт озонированием 1. 248, 249
Гофмана
реакция 1. 107, 111, 466, 544 562
перегруппировка 1. 560
Гофмана — Леффлера реакция 1. 467, 497, 551
Грамин, гидрирование 1. 19
Гриньяра
метод 1. 219, 338
реактив 1, 32, 442, 519, 537, 2. 28, 189, 196, 255
реакция 2. 85
Губерта реакция 1. 275, 276
Дакина реакция 1. 300
Дакина — Веста реакция 2. 146, 161
Дарзана
метод 1. 326
реакция 1. 354, 360, 2. 122, 336
Дауэкс-1 (ионообменная смола) 1. 325
Даффа реакция 2. 53
Дебнера — Миллера реакция 1. 547, 2. 261, 328
Дегидратация 1. 85
Дегидрирование
ароматических углеводовс 1. 62, 163
циклических кетонс 1. 301
Дегидроабиетиновая кислота, метиловый эфир. гидролиз 2. 225
Дегидрогалогенирование 1. 90, 175
Дегидроксильирование 1. 168
Дезалкилирование 1. 579
6-Дезокси-6-аминометил-D-глюкозид из 6-тозилметил- α -D-глюкозида 1. 511
Дезоксibenзонин
из фенилацетилхлорида 2. 196
из *цис*-стильбена 2. 154
Дезоксиподокарповая кислота, метиловый эфир, гидролиз 2. 225
 $\Delta^9, \Delta^{10}, \Delta^{11}$ -Декагидрофенаитрен из *цис*-1,2-ди-(1-циклогексил)этена 1. 158
транс-Декалол-2-циклогексанолацетилсн из 2-этинил-*транс*-декалола 1. 191
Декаметилснбромид из декаметилснглицоля 1. 376
Декаметилсндамиин из динитрила себациновои кислоты 1. 479

- Декандион-5,6 из оксалилхлорида 2. 193
 Декарбоксилирование 1. 65, 168, 2. 87, 160, 509
 Декарбонилирование 1. 168
 Декахлорпентагидро-[5,3,0,0²,0³,0⁴,0⁵]-деканон-5, циклический этиленкеталь по реакции Вильямсона 1. 585
 Делипина реакция 1. 514
 Демеркурирование 1. 216
 Демьянова перегруппировка 1. 207—208
 Дербиша — Уотерса метод 1. 456
 Десульфирование 1. 57
 Десульфуризация 1. 24
 Децен-5-карбоновая кислота из децина-5 2. 274
 Дециламин из амида каприновой кислоты 1. 481
 Джана — Клингемана реакция 2. 103
 Джонса реагент 2. 92
 1,5-Диазацикло-[3,4,0]-нонен-5 1. 94, 177
 1,5-Диазацикло-[4,5,0]-ундецен-5 1. 94
 1,5-Диазациклооктан, хлоргидрат из 1,5-дiazацикло-[3,3,0]-октана 1. 476
 Диазоацетилфуран из фурилхлорида 1. 206
 Диаллил из аллилхлорида 1. 154
 Диаллиламины из диаллилпианамида 1. 500
 Ди-*n*-аллилкетон из *n*-гексилового спирта 2. 97
 α , δ -Диаминоадипиновая кислота из диметилового эфира α , δ -дифталимидоадипиновой кислоты 1. 499
 4,8-Диамино-2,10-диметилундекан, хлоргидрат из дикарбоновой кислоты 1. 570
 2,5-Диамино-3,4-дицианофен из тетрацианэтилена 2. 468
 2,4-Диаминотолуол из 2,4-динитротолуола 1. 474
 3,5-Диаминофенол из флороглюцина 1. 512
 1,2-Диантрилэтан из 9-антраляльдегида 1. 13, 224
 4,5-Диацетил-3-аминофеноксазон из аминофенола 2. 206
n-Диацетилбензол из *n*-этилацетофенона 2. 104
 2,5-Диацетилгидрохинон из диацетата гидрохинона 2. 128
N,N-Диацетил-2,5-диметил-1,4-диаминометилбензол из параформальдегида 2. 414
 2,4-Диацетил-D-эритроза из 1,4,6-триацетилпсевдоглюколя и озона 2. 18
 3 β , 17 β -Диацетокси-7 α -оксиандростан из 3 β , 17 β -диацетокси-7-кетостерана 1. 233
 Диацетонамин из окиси мезитилена и аммиака 1. 532
 Диацетоновый спирт из ацетона 1. 273
 Дибензил
 из бензилата 1. 27
 из β -бромбензола и бензола 1. 50
 из дибензиламина 1. 69
 из дифенилэтилена 1. 23
 из хлористого бензила 1. 36
N,N-Дибензилпиперазин из бензальдегида 1. 487
 Дибензо-*p*-диоксин из калиевой соли *o*-бромфенола 1. 360
 Дибензоилацетилен из дибромиды мезо-добензоилэтилена 1. 117
 1,4-Дибензоилбутан из адипиновой кислоты 2. 129
 Дибензилдесоксиаденион из тетрабензоилдесоксаденозина 1. 499, 2. 399
 3,4-Ди-*O*-бензоил-2-дезокс-5-*O*-трифенилметил-D-рибоза из динизопропилмеркаптата 3,4-ди-*O*-бензоил-2-дезокс-5-*O*-трифенилметил-D-рибозы 1. 594
 Дибензоилметан из ацетофенона 2. 166
N,N-Дибензонилмочевина из нитрометана 2. 496
 2,5-Дибензонилфталин-1,8-дикарбоновая кислота, ангидрид 2. 372
 1,2-Дибензоилпропан из метил- α -фенилвинилового эфира 2. 183
 1,2-Ди-(2-бензтиазолин)этендиол-1,2 из альдегида 2-бензтиазола 1. 238
 1,2,5,6-Дибензпиклооктадиен-1,5-он-3 из *o*-(β -фенилэтил)фенилуксусной кислоты 2. 125

- 1,3-Дибромадамантан из адамантана 1. 432
 Дибромацетонитрил из *N*-бромсукцинимиды 1. 399
 2,5-Дибромбензонитрил из бензонитрила 1. 459
 3,4-Дибромбутен-1 из бутадиена и брома 1. 409
 транс-1,4-Дибромбутен-2 из бутадиена и брома 1. 409, 411
 мезо- α , α' -Дибромдобензил из дибензила 1. 434
 3,4-Дибром-*N,N*-диметиламин из диметиламина 1. 455
 5,5'-Дибром-4,3'-диметил-3,4'-диэтилпирометин, бромгидрат 1. 458
 1,1-Дибром-3,3-дихлорпропен-1 из β , β -дибромакролеина 1. 380
 1,12-Дибромдодекан из 1,12-ди-*o*-метоксифеноксидодекана 1. 390
 3,5-Дибром-4-крезол из 2,6-дибром-4-крезола 1. 452
 1,2-Дибром-2-метилбутан из 2-бромбутана 1. 429
 α -Дибромметилнафталин из α -бромметилнафталина 1. 433
 7,7-Дибромноркарбан из циклогексена 1. 420
 1,4-Дибромпентан из тетрагидросильвана 1. 390
 2,4-Дибромфенол из фенола 1. 452
 α , β -Дибром- β -формилакриловая кислота из 1-карбоксифурана 2. 61
 4,5-Дибром-2-фурилметилкетон из 2-ацетилфурана 1. 458
 транс-1,2-Дибромциклогексан из циклогексена 1. 411, 429
 2,6-Дибром-4-циклогептатриенилидинбензохинон из 2,6-дибромфенола 2. 210
 α , α' -Дибромянтарная кислота из fumarовой кислоты и брома 1. 409
 4-Дибутиламинобутанол из бутиролактона 1. 516
 1-Дибутиламино-2-метиламиноэтан из *n*-нитрозо-*N*-метил-*N*-(дибутиламиноэтил)-анилина 1. 503
 Дибутилкетен из ангидрида дибутилмалоновой кислоты 2. 387
 Ди-*трет*-бутилкетен из хлорагидрида ди-*трет*-бутилуксусной кислоты 2. 383
 2,2-Дибутилмасляный альдегид из бутадиена 2. 84
 3,5-Ди-*трет*-бутил-4-оксисбензальдегид из ди-*трет*-бутилкрезола 2. 65
 Дибутил-3,3,3-трихлор-1-бромпропен-1-боронат из дибутилацетиленбороната 1. 417
 Ди-*трет*-бутилуксусная кислота из 2,2-ди-*трет*-бутилэтанола 2. 239
 2,6-Ди-*трет*-бутилфенол из фенола и изобутилена 1. 311
 3,5-Ди-*трет*-бутилфенол из сульфата 3,5-ди-*трет*-бутиланилина 1. 212
 1,4-Ди-*трет*-бутилциклогексен из 1,4-ди-*трет*-бутилбензола 1. 129
 транс-1,2-Ди-*трет*-бутилэтилен из литийэпоксида 1. 119
N,N-Ди-*n*-бутилэтиленидиамин из ди-*n*-бутиламина 1. 530
 транс-1,2-Дивинилциклобутан из бутадиена 1. 149
 Дигеранил из гераниола 1. 154
 7,12-Дигидробензантрацен из бензантрацена 1. 27
 2,3-Дигидробензофуран из *m*-хлорфенил- β -этилового спирта 1. 358
 3,4-Дигидро-2,7-диацетилнафталин из тетралина 2. 133
 1,2-Дигидро-3,6-дифенил-1,2,4,5-тетразин из бензонитрила 1. 525
 Дигидроизоиндол из фталозина 1. 577
 9,10-Дигидро-9,10-(11-кетостано)антрацен из 9,10-дигидро-9,10-(11-нитроэтан)-антрацена 2. 110
 9,10-Дигидро-9,10-метиленфенантрен из фенантрена 1. 79
 3,4-Дигидро-4-метил-2-*O*-метиламинофенил-3-оксохиноксалин из *N*-окиси 2-карбокси-*N*-метиланилина 1. 577
 3,4-Дигидроафталин-1,2-дикарбоновая кислота, ангидрид из этилового эфира γ -фенилмасляной кислоты 2. 354
 5,8-Дигидро- α -нафтол из α -нафтола 1. 129
 d,l-13,14-Дигидро-18-нор-D-гомоэпиандростерон 2. 117
 Дигидрорезорцин из резорцина 2. 116
 2,3-Дигидрофуран из *трет*-бутилового спирта 1. 362
 1,2-Дигидрохинолин из хинолина 1. 489
 Дигидрохинон, *N*-окись из *N,N*-диэтил- и дигидрохинона 1. 476
 9,10-Дигидро-9,10-этанантрацен-11,12-дикарбоновая кислота, ангидрид из антрацена и малеинового ангидрида 1. 145

- β,β-Дидейтеробутиламин из α,α-дидейтеробутиронитрила 1. 478
 цис-1,2-(Ди-2,6-диметилфенил)этендиол-1,2 из 2,6-ксилила 1. 240
 Диены см. Алкены
 Диизобутилен из *трет*-бутилового спирта 1. 137
 Диизобутилкарбинол из фенил-*м*-диоксиана 1. 218
 5-Дизопропиламиноэтилен из дизопропилформамида 1. 537
 2,6-Дизопропил-4'-нитродифениловый эфир из 2,6-изопропилфенола 1. 327
 Дизопропил-*н*-пропилкарбинол из изопропилмагнийбромида 1. 259
 Дизопропилуксусная кислота из амида 2. 228
 о-Диодбензол из диазониевой соли аитраиловой кислоты 1. 394
 1,4-Диодбутан из тетрагидрофурана и иодида калия 1. 390
 1,6-Диодгексан из гександиола-1,6 1. 376
 3,4-Диод-2,2-диметилпропила 1. 379
 2,5-Диод-1,4-ксилол из 2-иод-1,4-ксилола 1. 449
 3,5-Диод-4-метилбензойная кислота из *п*-толуиловой кислоты 1. 460
 3,6-Диодпиридазин из 3,6-дибромпиридазина 1. 387
 цис-2,2,4-Дикарбметоксибидиклобутан из *транс, транс, транс*-1,3-дикарбокси-2,4-дикарбметоксидиклобутана 1. 81
 Ди(карбметоксиметил)ацеталь ацетальдегида из метилоксиацетата 1. 601
 1,1-Ди(карбоксиметил)тетралон-2 из тетралона 2. 177
 8,9-Дикарбметокси-4,циклогексил-5-пропил-3-окса-4-азатрицикло-[5,2,1,0^{6,2}]-декан из бутиральдегида 1. 155
 2,5-Дикарбметоксидиклогександион-1,4 из диэтилового эфира янтарной кислоты 2. 326
 Ди-β-карбэтокспэтилметиламин из этилакрилата 1. 532
 из метиламина 1. 534
 4,5-Дикетогенэилкозальдегид из 2-гептадеканонил-2,5-диметокситетрагидрофурана 2. 139
 2,4-Дикето-1,3-дифенил-1,3,4,11b-тетрагидро-2Н-симм-триазино-[2,1,а]-изохинолин 2. 430
 1,8-Дикето-4,7-метано-3α,4,7,7α-тетрагидроинден из 1,8-диоксиамино-4,7-метано-3α,4,7,7α-тетрагидроиндена 2. 145
 3,5-Дикето-5-фенилпентаналь из ацетилацетальдегида 2. 81
 Дикмана реакция 2. 146, 162, 235
 Дильса — Альдера реакция 1. 83, 115, 138, 141, 146, 306, 324, 371, 544, 557, 2. 63, 221, 390, 508
 15-Димезитилпентаин из 1,5-димезитилпентаидиола-1,2 1. 15
 Димеризация этилена 1. 134
 β,β-Диметилакриловая кислота из диметилэтинилкарбинола 2. 233
 из окиси мезитила 2. 251
 1,4-Диметаллилбензол из металлилбромида 1. 153
 2,6-Диметил-4-аллилфенол из аллил-2,6-диметилфенилового эфира 1. 323
 N,N-Диметиламид-α-бром-α-нитромасляная кислота из N,N-диметиламида масляной кислоты 2. 494
п-Диметиламинобензальдегид из диметиламина 2. 52, 54
 из *н*-диметиламинобензальдоксима 2. 416
 4,4-*бис*-(Диметиламино)бензил из диметиланилина 2. 125
п-Диметиламинобензофенон из диметиланилина 2. 130
 4-Диметиламинобутадие-1,2 из винилацетилена 1. 193
 1,4-*бис*-(Диметиламино)бутадие-1,3 из 1,4-*бис*-(диметиламино)бутина-2 1. 161
 1,3-*бис*-(Диметиламино)бутен-1 из диметиламина 1. 531
 3-Ди метиламинобутин-1 из ацетальдегида 1. 193
 4-(N,N-Диметиламино)бутин-2 из винилацетилена 1. 193
 4,4'-*бис*-(Диметиламино)дезоксibenзонин из 4,4'-*бис*-(диметиламино)гидробензонина 2. 151

- α-Диметиламиноизовалериановая кислота, N-циклогексиламид из изомасляного альдегида 2. 401
бис-(Диметиламинометил)оксиметилацетальдегид по реакции Манниха 2. 81
 2-Диметиламинометилпиррол из формалина и пиррола 1. 528
 о-(о-Диметиламинометилфенил)бензальдегид из спирта 2. 11
 Диметиламино-N-метилформанилид из N, N, N, N-тетраметил-*п*-фениленддамина 2. 387
 3-Диметиламинопропанол-1 из аллилового спирта и диметиламина 1. 534
 3-Диметиламинопропи-1 из формальдегида и диметиламина 1. 193
 β-Диметиламиностирол из фенилацетальдегида 1. 525
 7-Диметиламино-*виц*-триазол-[*д*]-пиридин из 7-метилтио-*виц*-триазол-[*д*]-пиридина 1. 516
 2-(4-Диметиламинофенил)бензотриазол из о-азидо-*п'*-диметиламиноазобензола 1. 554
 о-Диметиламинофеиол из диметилаанилина 1. 302
 2-(N,N-Диметиламино)-2-(4-хлорфенил)ацетонитрил из *п*-хлорбензальдегида 2. 185
 2-(N,N-Диметиламино)-2-(4-хлорфенил)-3-фенилпропионитрил из аминоклорфенилаацетонитрила 2. 186
 1-Диметиламино-2-хлорэтан, хлористоводородная соль из β-диметиламиноэтанол-1. 382
 α-Диметиламиноэтилбензол из фенилметилкарбинола 1. 510
 β-Диметиламиноэтилбензол из хлорэтиламина 1. 520
п-β-Диметиламиноэтилбензофенон из N,N-диметилфенилэтиламина 1. 546
 Диметиланилин из анилина 1. 511
 9,10-Диметилаитрацен из диметилсульфоксида 1. 43
 2,2-Диметил-4-ацетокси-4-ацетилтетрагидропиран из 4-этилпроизводного 2. 105
 N,N-Диметилациламид из диметилформамида 2. 399
 N,N-Диметилбеизамид из бензойного ангидрида 2. 390
 из хлористого бензоила 2. 389
 (α,α-Диметилбензил)карбэтоксикетен из α-карбэтокси-β-фенилизовалериановой кислоты 2. 380
 α,α-Диметилбензиловый спирт из гидроперекиси 1. 250
 2,4-Диметил-2-бензилпентан из бензилмагнийхлорида 1. 36
 N,N-Диметилбеизогидразид из этилового эфира бензойной кислоты 2. 393
 2,5-Диметилбензойная кислота, N-метиланилид из хлорагидрида N-метил-N-фенилкарбаминной кислоты 2. 411
 2,5-Диметилбензохинон из гидрохинона 2. 209
 3,3-Диметилбифенил из о-толидина 1. 26
 1,3-Диметилбидиклобутан из дибромдиметилциклобутана 1. 37
 5,5-Диметилбидикло-[2,1,1]-гексанон-2 из 2-метилеи-5,5-диметилбидикло-[2,1,2]-гексана 2. 101
 2,3-Диметилбутадие-1,3 аддукт с α-нафтохиноном 1. 146
 из пинакоина 1. 89, 90, 141
 2,3-Диметилбутан из изобутана 1. 56
 2,3-Диметилбутаналь из 1-метокси-2,4-диметилбутанола-2 2. 70
 5,5-Диметил-1-винилбидикло-[2,1,1]-гексан из мирлена 1. 148
 2,3-Диметилбутен-1 из 3,3-диметилбутанола-2 1. 88
 1,3-Диметил-1,3-дибромциклобутан из аллена 1. 406
 2,5-Диметилгексидие-2,4 из 2-метилпропилмагнийбромида 1. 154
 2,2-Диметилгексаналь-4 из циклогексимилина изобутироальдегида 2. 83
 2,5-Диметилгександиол-2,5 из *трет*-бутилового спирта 1. 256
 β,β-Диметилглютаровая кислота из димедоина 5,5-диметил-1,3-циклогександиона 2. 251
 2,4-Диметил-5,6-дигидропиран из 2-метилпентадиена-1,3 1. 372
 1,4-Диметил-2,3-динитробензол из 2-нитро-*п*-ксилола 2. 481

- 1,4-Диметил-2,6-динитробензол из 2-нитро-*п*-ксилола 2. 481
 2,4'-Диметил-2',4'-динитродифенил из 2-иод-5-нитротолуола 1. 38
 2,7-Диметил-2,7-динитрооктан из 4-метил-4-нитровалериановой кислоты 1. 80
 4,4-Диметил-*м*-диоксан из формальдегида 1. 603
 2,6-Диметил-3,5-дифенилпирон из дибензилкетона 2. 135
 2,2-Диметил-3,4-дицианоксета из дицианэтилена 1. 372
 2,2-Диметил-3-диэтиламинопропанол из 2,2-диметил-3-диэтилпропаналя 1. 233
 1,3-Диметиленциклогексан из 1,3-диацетата 1. 105
 1,1-Диметил-2-изопропилциклопентан из 2,7-диметилоктадиена-2,6 1. 137
 3,7-Диметилкаприловая кислота из циклического кетона 2. 243
 Диметилкеталь из бензофенона 1. 591
 9,9-Диметилкеталь-9,10-фенантрахион из хинона 1.605
 Диметилкетен
 из ангидрида диметилмалоновой кислоты 2. 378
 из бромангидрида броммасляной кислоты 2. 381
 из димера диметилкетона 2. 379
 2,2-Диметил-5-кетогексаналя из метилвинилкетона 2. 180
 Диметилмалоновая кислота, бромангидрид из бромангидрида изомасляной кислоты 2. 361
 α,α-Диметилмасляная кислота, этиловый эфир из этилового эфира изомасляной кислоты 2. 335
 β,β-Диметилмасляная кислота
 из 1,1-дихлорэтилена 2. 275
 из 2,2-диметилпропанола 2. 275
 γ-Диметилмасляный альдегид из хлористого *трет*-бутила 2. 65
 N,N-Диметилмезидин из мезидина 1. 485
 5,5-Диметил-3-метилгексанола-1 1. 218
 N,N-Диметилмеламин из меламина 1. 513
 2,4-Диметил-6-(β-метилпента-α,δ-диенил)фенол из 2,4-диметил-1,5-(1-пропенил)-фенилаллилового эфира 1. 322
 1,3-Диметилиафталин из бензилмагнийхлорида 1. 53
 Диметилнеопентиламин
 из амида N,N-диметилтриметилуксусной кислоты 1. 481
 из пиваламида 1. 492
 7,7-Диметилноркарар из литийметилмеди 1. 36
 2,2-Диметил-3-окси-3-фенилпропионовая кислота из бензальдегида 1. 273
транс-6,6-Диметил-2-оксидциклогексанонкарбоновая кислота из *транс*-7-метилоктадиен-2,6-овой кислоты 1. 213
 2,7-Диметилоктадиен-3,5-диол-2,7 из 3-метилбутин-1-ола-3 1. 255
 2,2-Диметилпентадиен-3,4-аль из пропинола 2. 83
 3,3-Диметилпентандион-2,4 из пентандиона 2. 173
 2,2-Диметилпентанол-1 из 2,2-диметилпентен-4-оля 1. 233
 4,4-Диметилпентанол-1 из 1-бром-4,4-диметилпентана 1. 247
 3,4-Диметилпентанон-2 из диизопропилкетона 2. 158
 2,2-Диметилпентен-4-аль из диаллилацетата 2. 88
 1,2-Диметилпиперидин из 1-метил-2-ацетилпирролидина 1. 484
 2,6-Диметилпиридин из 2,6-диметил-3,5-дикарбэтоксипиридина 1. 66
 1,2-Диметилпирролидин
 из 1-метилпиперидона-3 1. 484
 из N-хлорамилметиламина 1. 467
 2,2-Диметилпропанол из изобутилена 1. 219
 Диметилсульфоксид в окислении 2. 8
 Диметилсульфоксидметилид из оксосульфонийиодида 1. 361
 Диметилсульфонийметилид из триметилсульфонийиодида 1. 361
 N,N-Диметил-*о*-толилэтиламин из N,N-диметил-*о*-винилбензиламина 1. 491
м,м'-Диметилтриазины из винилбромида 1. 178
 3,3-Диметилтриазины из соли диазония 1. 69
 Диметил-3,5,5-триметилгексиламин из 3,5,5-триметилгексальдегида 1. 488

- 6-(3,5-Диметилфенил)капроиновая кислота из 1,2-(1',3-диметилбензо)циклооктен-1-она-3 2. 268
 α,α-Диметил-β-фенилпропионовая кислота, амид из 2,2-диметил-1,3-дифенилпропана-1 2. 427
 2,6-Диметилфенол из *о*-крезола 1. 309
 Диметилфульвен из циклопентадиена 1. 165
 3,8-Диметилхинолин-2-альдегид из 2,3,8-триметилхинолина 2. 25
 6,8-Диметил-2-(4-хлорфенил)-4-α-бромацетилхинолин из кетона 1. 438
 1,2-Диметилциклобутен из 2,3-диметилбутадиена 1. 148
 3,4-Диметиленциклобутен из гексадиена-1,5 1. 161
 1,2-Диметилциклогексан 1. 141
 2,2-Диметилциклогексанон из 2-метилциклогексанона 2. 153
 2,6-Диметилциклогексанон из 2-метилциклогексанона 2. 172
 N,N-Диметилциклогексилметиламин из амида N,N-диметилциклогексанкарбоновой кислоты 1. 481
 2,2-Диметилциклогексанон из 2-метилдекалона-1 2. 177
 1,2-Диметилциклопентилгентиолкетон из 2-метилциклопентилпентилкетона 2. 177
бис-(2,2-Диметилциклопропилиден)метан из 2-метилпропана 1. 199
 Диметилэтилаллен из 3-диметил-3-с-пропина-1 1. 199
 Диметилэтилуксусная кислота из 5-*трет*-амилфуран-2-карбоновой кислоты 2. 248
 2,2'-Диметоксибензиловая кислота из *о*-анизила 2. 242
 1,2-Диметоксибензол из гваякола и диметилфалата 1. 332
 2,6-Диметоксибензонитрил из 2-нитро-6-метоксибензонитрила 1. 359
 3,4-Диметоксидэтоксидбензоин из бензилмагнийхлорида 2. 195
 2,5-Диметокси-2,5-дигидрофуран из фурана 1. 610
 4,6-Диметокси-2-диметоксиметил-*симм*-триазин из 2-дибромметил-4,6-диметоксим-*симм*-триазина 1. 595
 2,5-Диметокси-2-карбметокси-5-*трет*-бутил-2,5-дигидрофуран из 2-карбметокси-5-*трет*-бутилфурана 1. 610
 8,8-Диметокси-6-кетоктоановая кислота, этиловый эфир из хлорангидрида моноэтилового эфира адипиновой кислоты 1. 601
 8,8-Диметокси-6-кетоктоановая кислота, этиловый эфир из хлорангидрида моноэтилового эфира адипиновой кислоты 1. 601
 3,3-Диметокси-20-кето-5α-прегнан из аллопрегнандиона 1. 587
 2,4-Диметоксикоричный альдегид из пропаргилового альдегида и N-метиланилина 2. 53
 3,3'-Диметоксимезитил из 2,4,6-триметил-3-метоксибензоилхлорида 2. 120
 2,4-(Диметокси)-6-оксифенилбензонлоксиметилкетон из диметилового эфира флороглюцина 2. 126
 5,5-Диметокси-2,2,4,4-тетраакис-(триформилметил)-1,3-диоксалан из гексафтор-ацетона 1. 590
п,п'-Диметокситолан из *п,п'*-диметоксидбензола 1. 186
 3,6-Диметокси-2,4,5-триметилбензальдегид из спирта 2. 11
 3,4-Диметоксифенилацетон из α-метил-3,4-диметоксифенилаланина 2. 111
 1,6-Ди-*о*-метоксифенил-3,4-дифенилгександион-1,6 из бензаль *о*-метоксидацетофенона 2. 120
 3,4-Диметоксифенилуксусная кислота из азлактона α-бензоиламино-β-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты 2. 250
цис-2-(2,3-Диметоксифенил)циклогександиол-1,2 из 1-(2,3-диметоксифенил)циклогексана 1. 255
 2,5-Диметоксифенол из 2,5-диметоксидацетофенона 1. 300
 1,3-Диметоксифталан из *о*-фталевого диальдегида 1. 592
 4,6-Диметоксифталид-3-карбоновая кислота из трихлорметилфталида 2. 231
 2,6-Диметокси-*п*-хинон из 3-метоксикадехина 2. 211
 2-(2,3-Диметоксифенил)циклогексанон из 1-(2,3-диметоксифенил)-2-нитроциклогексана 2. 109
 N,N'-Димиристилгексаметилендиамин из гексаметилендиазоцианата 2. 401

- Динатрийбензофенон из бензофенона 1. 278
 1,2-Динафтилэтилен из α -нафталдегидгидразина 1. 118
 3,5-Динитроанизол из 1,3,5-тринитробензола 1. 359
 2,4-Динитроанилин из 2,4-динитрохлорбензола 1. 507
 2,6-Динитроанилин из 1-хлор-2,6-динитро-4-бензолсульфокислоты 2. 384
 2,4-Динитробензальдегид из 2,4-динитротолуола 2. 81
 м-Динитробензол
 из нитробензола 2. 485
 из о-нитрофеилмеркурхлорида 2. 485
 п-Динитробензол из п-динитроанилина 2. 495
 1,4-Динитробутан из 1,4-динодбутана 2. 491
 β,β -Динитро-*прет*-бутиловый спирт из изобутилена 2. 486
 2,4-Динитроизопропиловый эфир из 2,4-динитроанизола 1. 359
 2,4-Динитроодбензол из 2,4-динитрохлорбензола 1. 386
 α,α -Динитромасляная кислота, этиловый эфир из α -оксининомасляной кислоты 2. 507
 1,2-Динитро-2-метилпропан из изобутилена 2. 486, 487
 1,4-Динитронафталин из 1-амино-4-нитронафталина 2. 495
 3,4-Динитро-1-нафтиламин из 3,4-динитро-1-ацетаминонафталина 1. 502
 5,7-Динитрооксихинолин из 5-нитро-8-оксихинолина 2. 485
 1,1-Динитро-2-пиперидиноэтан из калиевой соли нитрометана 2. 498
 п,п'-Динитротолан из дибромэтилена 1. 179
 3,5-Динитро-2-толунитрил из о-толунитрила 2. 484
 2,2'-Динитрофеил из о-хлорнитробензола 1. 38
 9,10-Ди-п-нитрофенилантрацен из антрацена 1. 71
 2,4-Динитрофенилацетон из 2,4-динитробензола 2. 146
 2,4-Динитрофенилселентрихлорид 1. 414
 2,4-Динитрофенилсульфенилхлорид 1. 414
 2,4-Динитрофенол
 из бензола 1. 312
 из 2,4-динитрохлорбензола 1. 284
 3,5-Динитрофенол из 1,3,5-тринитробензола 1. 283
 2,4-Динитрофторбензол из 2,4-динитрохлорбензола 1. 386
 2,5-Динитроциклопентанондикалий из циклопентанона 2. 494
 1,1-Динитроэтан из нитроэтана 2. 505
 Динорборнилен из иорборнена 1. 75
трео-транс-1,3-Диокси-2-аминогептадецен-4 из *трео*-1,3-диокси-2-аминогептадецина-4 1. 127
 2,4'-Диоксибензойная кислота из резорцина 2. 258
 2,4'-Диоксибензофенон из фенилового эфира салициловой кислоты 2. 127
 2,3-Диокси-5-бромбензойная кислота из 2,3-диметокси-6-бромбензойной кислоты 1. 291
цис-5,6-Диокси-5,6-дигидро-7,12-диметилбенз-[α]-антрацен из 7,12-диметилбенз-[α]-антрацена 1. 254
 2,2'-Диокси-1,1'-динафтиламин из *трис*-(ацетилацетоната) марганца и β -нафтола 1. 304
 2,4-Диоксиизобутирофенон из изомасляной кислоты 2. 128
 п,п'-Дискисилилен из терефталевого альдегида и формальдегида 1. 229
 1,4-Диокси-10-метил-9-антрон из 1,4-диметокси-10-метил-9-антрона 1. 291
 2,6-Ди(оксиметил)крезол из п-метилфенола 1. 275
 1,5-Диоксинафталин из 1,5-нафталиндисульфоната натрия 1. 281
 5,8-Диоксинафтохинон из динитронафталина 1. 313
 3-(8',9'-Диоксипентадецил)-4-иоданизол из *цис*-3-(пентадецил-8')-анизола 1. 255
 6,6'-Диокси-3,3,3',3'-тетраметил-1,1'-спиродиндан из 2,2-ди-п-оксифенилпропана 1. 310
 4,4'-Диокси-3,3',5,5'-тетра-*прет*-бутилтетрафенилметан из бензофенона и 2,6-ди-*прет*-бутилфенола 1. 311

- 1,4-Диокси-3,5,5-трихлор-2-циклопентенилкарбоновая кислота из 2,4,6-трихлорфенола 1. 452
 2,4-Диоксифенацилбромид из 2,4-диоксиацетофенона 1. 439
 2,2-Ди-п-оксифенилпропан из фенола и ацетона 1. 310
 Диоксихинон из дикетодиокситетрагидронафталина 2. 217
 Ди-(1-оксидициклогексил)бутадийн из 1-этинилциклогексанола 1. 195
 (1,3-Диоксоланил-2)-янтарная кислота, диэтиловый эфир из диоксана 1. 603
 Дипентен из α -терпинеола 1. 88
 Ди-(4-пиридил)амин из 4-аминопиридина 1. 513
 1,2-Ди-(2-пиридил)этендиол-1,2 из пиридин-2-альдегида и пиридина 1. 238
 Дипропаргил из 1,2,5,6-тетрабромгексана 1. 177
 Ди-*н*-пропилуксусная кислота из ди-*н*-пропилового эфира малоновой кислоты 2. 339
 4,4'-Дистирилбензоин из альдегида 1. 237
 1,1-Дитолилэтан из параальдегида и толуола 1. 50
 2,5-Дифениладипиновая кислота из стирола 2. 256
 9,10-Дифенил-9-акриданол из трифениламина 1. 546
 β,β -Дифенилакриловая кислота из хлорангидрида β,β -дифеилакриловой кислоты 2. 223
 β,β -Дифенилакролеин из основания Шиффа 2. 79
 9,10-Дифенилантрацен-2-карбоновая кислота, альдегид из этилового эфира 9,10-дифенилантраценглиоксиловой кислоты 2. 90
 Дифенилацетальдегид
 из гидробензоина 2. 70
 из окиси *транс*-стильбена 2. 73
 α,α -Ди(фенилацетил)ацетофенон из фенилацетилацетофенона 2. 164
 α,α -Дифенилацетон из α -бром- α -фенилацетон 2. 131
 Дифенилацетонитрил из цианистого бензила 2. 471
 α,α -Дифенилацетофенон
 из трифенилацетальдегида 2. 157
 из 1-циан-1,2-дигидрохинолина 2. 186
 1,3-Дифенил-2-бензоилимидазолидин из бензальдегида 2. 185
 1,4-Дифенилбутадийн-1,3
 по реакции Перкина 1. 170
 из трифенилдианамилфосфонийхлорида и бензальдегида 1. 167
 из (3-хлорпропенил)бензола и трифенилфосфина 1. 168
транс, транс-1,4-Дифенилбутадийн-1,3 из 1,4-дифенил-2,3-дибромбутана 1. 99
 1,4-Дифенилбутандион арилированием 2. 174
 1,4-Дифенилбутан-п,п'-диуксусная кислота из 1,4-дифенилбутана 2. 408
 1,1-Дифенилбутан из 1,1-дифенил-2-метилциклопропанона 1. 28
 1,3-Дифенилбутан из α -метилстирола и толуола 1. 41
 1,3-Дифенилбутен-1 из 1,3-дифенил-1,2-дибромбутана 1. 98
 1,1-Дифенилбутин-3-ол-2 из дифенилацетальдегида 1. 191
 β,β -Дифенилбутирофенон из ацетоуксусного эфира 2. 191
 2,3-Дифенилвинная кислота, диамид из динитрила 2,3-дифенилвинной кислоты 2. 394
 2,4-Дифенилгексан из α -метилстирола и *н*-пропилбензола 1. 41
 1,7-Дифенилгептантрион-1,3,5 алкилированием 2. 174
 1,1-Дифенилгептен-6-ол-1 из дифенилаллилкарбинола 1. 150
 Дифенилгидразин, несимметричный, хлоргидрат из 1,1-дифенилкарбамилазида 1. 566
 Дифенилгликолевая кислота из дифенилхлорметана 2. 257
 Дифенилдиацетилен из фенилацетилен 1. 195
 2,3-Дифенил-1,2-дигидронафталин из 1-окси-2,3-дифенил-1,2,3,4-тетрагидронафталина 1. 90
 2,5-Дифенил-3,4-димезитоилфуран из 2,5-дифенилфуран-3,4-дикарбонилхлорида 2. 129
 N,N-Дифенил-3,4-диметоксибензамид из вератрола 2. 411

- Дифенилдиформетан из бензофеона 1. 380
 2,4-Дифенил-6-изопропилнитробензол из соли пирилия 2. 502
 Дифенилин из гидрабензола 1. 570
 Дифенил-4-карбоновая кислота
 амид из хлорангидрида карбаминовой кислоты 2. 410
 из 2-хлор-5-фенилтрополона 2. 280
 Дифенилкетен из дифенилуксусной кислоты 2. 381
 Дифенилмалеиновый ангидрид из дифенилциклобутандиона 2. 373
 γ,γ-Дифенилмасляная кислота, лактон из γ,γ-дифенилвинилуксусной кислоты 2. 327
 Дифенилметан из бензофеона 1. 13
 1,1-Дифенил-2-метилпропан из 1,1-дифенил-2-метилциклопропан 1. 28
 4,4-Дифенил-4-оксипропанон-2 из бензофеона 1. 271
 α,α-Дифенил-β-оксипропионитрил 1. 275
 β,β-Дифенил-β-оксипропионовая кислота, нитрил из бутиллития 2. 440
 2,4-Дифенилпептан из α-метилстирола и этилбензола 1. 41
 1,1-Дифенил-2-(3-пиридил)этанол из 3-пиколина 1. 273, 274
 1,1-Дифенилпропен-1 из метилсульфонилкарбаниона 1. 167
 1,2-Дифенилпропилфенилсульфоксид 1. 112
 β,β-Дифенилпропионовая кислота из N,N-диметиламина 2. 426
 3,3-Дифенилпропиофенон из бензола 2. 131
цис-*п,п'*-Дифенилстильбен из *транс*-*п,п'*-дифенилбензона 1. 130
 1,5-Дифенил-1,2,3-триазол из фенилазида 1. 540
 1,1-Дифенилтриметилеи окись из 1,2-дихлорэтана 1. 339
 Дифенилтрикетон из дибензоилметана 2. 140
 Дифенилтрихлорфосфоран 1. 377
 α,β-Дифенилтриэтиламин из бензилмагнийхлорида 1. 520
 Дифенилуксусная кислота
 из бензиловой кислоты 1. 15
 метилвый эфир из ацетата кетона 2. 293
 этиловый эфир из дифенилмалонового эфира 2. 338
 Δ^{20,23}-24,24-Дифенилхолоадиендион-3,11 из Δ^{46,23}-24,24-дифенилхолоадиендион-3-она-11 2. 96
 2,2-Дифенилциклогексаламины из оксима 2,2-дифенилциклогексанона 1. 482
 2,2-Дифенилциклопентанон из 5-циан-2,2-дифенилциклопентанонимина 2. 147
транс-3,4-Дифенилциклопентанон из 4-хлор-1,2-дифенилпентен-4-ола-1 1. 135
 1,1-Дифенилэпоксидан из бензофеона 1. 339
 2,2-Дифенилэтанол из дифенилацетальдегида 1. 225
 2,2-Дифенилэтиламин из дифенилацетонитрила 1. 479
 2,2-Дифенилэтилдиметиламин по перегруппировке Стивенса 1. 574
 1,2-Дифенилэтилендибензоат по реакции Тищенко 2. 343
 2,3-Дифенилэтантарная кислота, нитрил из бензальдегида 2. 442
 Дифеновый альдегид из ф-нантрена и озона 2. 18
м-Дифеноксибензол из бромбензола 1. 333
 3,10'-Дифеногизин по реакции Гофмана — Леффлера 1. 552
 N,N-Диформил-N,N-диметилэтилендиамин из диметилформамида 2. 429
 Дифталид из фталаида 2. 323
 Дифталил из фталевого ангидрида 2. 323
 Дифторацетанилид из анилина 2. 426
 Дифториоркаран из циклогексена 1. 419
 1,1-Дифорттетраметилциклопропан из тетраметилэтилена 1. 419
 N,N-Дифтор-2,4,6-тринитроанилин из 2,4,6-тринитроанилина 1. 454
 1,3-Дифурилпропанол-1 из дифурилденацетофурана 1. 233
транс-1,2-Дихлоракриловая кислота из симметричного *транс*-дихлорэтилена 2. 257
 α,β-Дихлоракриловая кислота, N,N-диэтиламин из α,β,β-трихлоракролеина 2. 409
 2,5-Дихлоранилин из 2,5-дихлорнитробензола 1. 475

- Дихлорацетамид из трихлорацетамида 1. 465
 Дихлорацетилен из трихлорэтилена 1. 192
 α,α-Дихлорацетофенон из ацетофенона 1. 438
бис-4,4-Дихлорбензгидриловый эфир из спирта 1. 343
 1,4-Дихлорбензол-2D из 2,5-дихлорфенилмагниидида 1. 32
 2,2-Ди-(*о*-хлорбензонл)циклогексанон из енамина 2. 165
 3,5-Дихлорбензойная кислота из 3,5-дихлортолуола 2. 231
 β,β-Дихлор-*трет*-бутилбензол из кумола 2. 65
 α,δ-Дихлорвалериановая кислота из 1,1,5-трихлорпентена-1 2. 232
 1,1-Дихлоргексанон-2 из N-хлорсукцинимид 1. 415
 2,5-Дихлоргексен-4-овая кислота из бутадена 1. 418
 2,2-Дихлор-3,3-диметилбутан из пинаколиина 1. 380
 1,1-Дихлор-2,2-диметилциклопропан из циклогексена 1. 418
о,о'-Дихлордифенилацетилен (*о,о'*-дихлортолан) из *о*-хлорбензотрихлорида 1. 180
 2,2-Ди(хлордиформетил)-3-фторметилперфтороксетан из перфторпропилен 1. 372
 Дихлоркетен из бромагидрида трихлоруксусной кислоты 2. 381
 3,4-Дихлоркумарин из фенола 1. 423
 Дихлорметилбензол из бензальдегида 1. 380
 Дихлорметиленициклопентанон из енамина 1. 420, 2. 181
 3,5-Дихлор-2-оксibenзиловый спирт из хлористого бензила 1. 205
эритро- и *трео*-2,3-Дихлорпентан из 2,4-дихлорпентана 1. 423
 2,3-Дихлорпропанол-1 из аллилового спирта 1. 408
 2,3-Дихлорпропионитрил из акрилонитрила и хлора 1. 408
 2,5-Дихлортетрафталевый альдегид из 2,5-дихлор-*п*-ксилола 2. 24
 2,4-Дихлор-2,3,5,5-тетраметилгексан из *транс*-ди-*трет*-бутилэтилена 1. 411
п,п'-Дихлортолан из тетрахлорэтана 1. 180
 2,4-Дихлортолуол из толуола 1. 448
 Дихлоруксусная кислота, метилый эфир из хлорали 1. 465
 N,N-Дихлоруретан 1. 414
 β,β-Ди-(*п*-хлорфенил)акриловая кислота
 из 3,3,3-трихлор-1,1-ди-(*п*-хлорфенил)пропена-1 2. 305
 из дихлорфенилэтилена 2. 271
 2,4-Дихлорфенол из *п*-хлорфенола 1. 452
 1,1-Дихлор-2-(*о*-хлорфенил)-2-(*п*-хлорфенил)этан из 1,1,1-трихлор-2-(*о*-хлорфенил)-2-(*п*-хлорфенил)этана 1. 465
цис-1,2-Дихлорциклогексан из окиси циклогексена 1. 382
 2,2-Дихлорциклооктанон из хлорацетона 1. 437
 2,2-Дихлор-α, α'-эпоксидбензил из *о*-хлорбензальдегида 1. 371
 2,2-Дихлорэтанол из дихлорацетилахлорида 1. 225
 Дицианацетилен из дициандиэтилендиамин 1. 186
цис, *цис*-1,4-Дицианбутадие-1,3 из диазида 2. 450
 1,4-Дицианбутен-2 из цианэтилена 1. 135
 2,3-Дициангетен-2 из 2-гептилтриметиламмонийиодида 2. 436
 2,3-Дицианоэтилендиоксид из бензохинона 2. 260
 1,2-Дициан-1,2-диметилмеркаптоциклобутан из α-метилмеркаптоакрилонитрила 1. 162
 4,4'-Дициандифенил из бензона 2. 437
 Дицианкетен
 этиленкеталь из тетрацианэтилена и этиленгликоля 2. 468
 диэтиленкеталь из тетрацианэтилена 1. 604
 2,2-Дицианпропан из дицианометана 2. 440
 1,2-Ди-1-(1-циан)циклогексилгидразин из циклогексана 2. 462
 α,α'-Дициан-β-этил-β-метилглутаровая кислота, имид из метилэтилкетона 2. 392
 1,3-Ди(циклогексенил)пропандион-1,3 из 4-карбометоксициклогексена 2. 166
 N,N-Дициклогексил-*о*-(2-оксифенил)изомочевина из дициклогексилкарбодимида 2. 396

Р-Индолилуксусная кислота, нитрил из метилсульфата трн

- Индол-3-карбоксальдегид из индола 2. 52
 Индол-3-карбоновая кислота из хинолин-3,4-хинон-3-диазида 2. 278
 Индол-3-карбоновая кислота, нитрил из альдегида индол-3-карбоновой кислоты 2. 453
 3-Индолметанол из индола 1. 275
 2-(3-Индол)этилметилкетон из 3-индолилметилтриметиламмониевого катиона 2. 175
мио-Инозола-2 из *мио*-инозита 2. 94
 Иодацетальдегид, диэтиацеталь из винилацетата 1. 600
п-Иодбензальдегид из *п*-иодтолуола 2. 24
п-Иодбензиловый спирт из *п*-иодбензилацетата 1. 202
 Иодбензол из бензола 1. 450
 1-Иодбутан из бутана 1. 431
 2-Иодбутан из *н*-бутилового эфира 1. 390
 γ -Иодбутиронитрил из γ -бромбутиронитрила 1. 386
 4-Иодвератрол из вератрола 1. 452
 1-Иод-3,3,4,4,5,5-гептафторпентаацетат из винилацетата 1. 417
п-Иоддиметиланилин из *п*-бромдиметиланилина 1. 443
 1-Иод-2,6-диметоксибензол из 2,6-диметоксибензола 1. 452
 1-Иод-1,1-дихлор-2,2,2-трифторэтан из 1,1-дифтор-2,2-дихлорэтилена 1. 412
 2-Иод-1,4-ксилол из *п*-ксилола 1. 450
 1,1-*бис*-(Иодметил)циклопропан из 1,1-*бис*-(оксиметил)циклопропандибензосульфата 1. 383
 1-Иоднафтол-2 из β -нафтола 1. 452
 2-Иодтиофен из тиофена 1. 458
п-Иодтолуол из толуола 1. 450
 2-Иод-4-*трет*-бутиланилид из 4-*трет*-бутиланилина 1. 455
 1-Иодундекан из 1-иоддекана 1. 400
о-Иодфенол из фенола 1. 442
 2-Иодфлуоренон из флуоренона 1. 460
 1-Иод-2-хлор-2-метилпропан из пропена и иода 1. 411
 β -Иод- α -хлорэтилбензол из олефина, иода и хлорной ртути 1. 411
 Иодциклогексан из циклогексена 1. 407
 2-Иодциклогексанол из циклогексена 1. 415
цис- α -Ионон из *п*-*транс*- α -ионона 1. 159
 β -Иононэтилкарбинол из β -ионона 1. 260, 261
 Иохимбинметилловый эфир из иохимбина и диазометана 1. 346
 Иохимбинон из иохимбина 2. 94
 Итаконовая кислота из ее ангидрида 2. 223

Калий

- трет*-бутилат 1. 12
 гипохлорит в окислении 2. 9

Камфан

- из 4-бензилсульфонилкамфана 1. 25
 из 4-фенилмеркаптокамфана 1. 25
 Каинабидион из диметилового эфира 1. 288
 Канниццаро реакция 1. 222, 228, 229, 274, 2. 242
 Каптана — Шехтера метод 2. 505

Каприловая кислота

- амид из гептена-1 и формамида 2. 429
 нитрил из α -бромнитрооктана 2. 455
 из октилового спирта 1. 276
 из 2-этилдигидрорезорцина 2. 268
 Каприновая кислота, амид из ацетамида 2. 429
 β - и ϵ -Капролактан из оксима циклогексанола 2. 416
 ϵ -Капролактон из циклогексанола 2. 313, 314

н-Капроновая кислота

- ангидрид из кетона и *н*-капроновой кислоты 2. 370
 анилид из анилина 2. 392
н-гексиловый эфир из *н*-гексилового спирта 2. 344
 кетен из ацетона 2. 377
 — из димера кетена 2. 379
п-крезиловый эфир из *п*-крезола 2. 288

Капроновый альдегид

- из капролактама 2. 38
 из этилового эфира *о*-муравьиной кислоты 1. 606

Карбазол из *о*-нитробифенила 1. 553

Карбены, получение 1. 77, 117

Карбинолы, синтез по Эммерту 1. 236

Карбобензилокси-D, L-фенилаланин, ангидрид из аминокислоты 2. 365

N-Карбобензокси-*о*-*трет*-бутил-L-треонин, *трет*-бутиловый эфир из N-карбобензокси-L-треонина 2. 316N-Карбобензокси- α -L-глутамилглицерин, этиловый эфир из фенилгидразида 2. 228Карбобензокси- β -циан-L-аланин из карбобензокси-L-аспарагина 2. 447

4-Карбоксамилобицикло-[2,2,2]-октан-1-карбоновая кислота, этиловый эфир из моноэтилового эфира бицикло-[2,2,2]-октан-1,4-дикарбоновой кислоты 2. 387

6-Карбоксидегидроабетиновая кислота из пиридинийиодида 2. 253

2-Карбоксидифенил из флуоренона 2. 268

Карбоксилирование металлоорганических соединений 2. 255

3-Карбокси-5-метокситетралон-2 из 5-метокситетралона-2 2. 256

2-Карбокси-4-нитродифениловый эфир по перегруппировке Смайла 1. 333

о-Карбокси-*транс*-стильбен из 2-карбоксидифенилацетилена 1. 127*о*-Карбоксифенилацетонитрил из фталида и цианистого калия 2. 465*о*-Карбоксифенил-3-метилбутен-2-овая кислота, метиловый эфир из диметилового эфира гомофталевой кислоты 2. 327

1-Карбокси-9-флуоренилуксусная кислота из 3-оксифлуорантрена 2. 243

2-Карбоксифлуоренон из 2-ацетилфлуоренона 2. 104

 γ -до-5-Карбометоксибицикло-[2,2,1]-гептен-2 из цикlopentadiена и метилакрилата 1. 146

5-Карбометокси-8-метокситетралин из 5-ацетил-8-метокситетралин 2. 338

1-Карбометоксифенотиазин из 1-карбоксифенотиазина 2. 301

2,2'-Карбонил-*бис*-(5-ацетилтиофен) из 2,2'-метилен-*бис*-(5-ацетилтиофена) 2. 104

Карбонильные соединения в реакциях алкилирования 1. 49

Карбоновые кислоты

- из алкенов и алкинов 2. 243, 246, 276
 из алкиларенов, гетероциклов или фенолов 2. 247
 из альдоксимов 2. 229
 из амидов 2. 227
 из арилметилкетонов 2. 249
 из ароматических альдегидов и малоновой кислоты 2. 261
 из ароматических соединений 2. 270, 272
 из бензолов 2. 242
 из галогенангидридов или ангидридов кислот 2. 221
 из галогензамещенных 2. 230
 из гидантоинов 2. 234
 из диэтилмалонового эфира 2. 233
 замещением и присоединением 2. 269
 из илидов 2. 262
 карбоксилированием 2. 255, 258
 карбоксиметилированием 2. 257
 из α -кетокислот 2. 249
 из карбонильных соединений 2. 242
 из кетонов 2. 263, 266
 из β -кетозэфиров 2. 264

Карбоновые кислоты

- конденсацией 2. 260
- из ксантгидролов и малоновой кислоты 2. 276
- из метилкетонных и β -дикетонных 2. 250
- из ненасыщенных кислот 2. 265
- окислением 2. 237
- из оксимов 2. 281
- из первичных нитросоединений 2. 281
- из перекисей карбонильных соединений 2. 241
- из сложных эфиров 2. 223
- из спиртов и карбонильных соединений 2. 237
- из спиртов, алкенов, алкилгалогенидов 2. 274
- из третичных ненасыщенных углеводородов 2. 275
- из хлорангидридов кислот 2. 277
- из циклических кетонов и фенолов 2. 242, 279
- щелочным расщеплением 2. 264
- из этилкарбинолов 2. 232
- β -Карбокси- γ , γ -дифенилвинилуксусная кислота из бензофенона 2. 327
- Карбоксикетогенетиленкеталь 1. 586
- 2-Карбоксиндол-3-альдегид из 2-карбокси-3-диметиламинотетрагидрола 2. 21
- 5-Карбокси-5-циан-1-циклогексен-1-альдегид по реакции Михаэля 2. 81
- Карбоксициклобутан из 1,1-дикарбоксициклобутана 2. 339
- 2-Карбоксициклогексан из циклогексанона 2. 329
- 2-Карбоксициклопентанон из диэтилового эфира адипиновой кислоты 2. 326
- Катализаторы
 - Адамса 1. 232
 - алкилирования и ацилирования 1. 48, 422
 - ароматического замещения 1. 446
 - восстановления 1. 14, 125, 470
 - цис-гидроксилирования 1. 254
 - дегидрирования 1. 163, 232
 - декарбонилирования 1. 76
 - окисления 1. 244
 - хлорирования 1. 408
 - циклизации 1. 83
- α -Кватерфенил из дифенила 1. 60
- Кетали см. Ацетали
- Кетены
 - из галогенагидридов α -галогензамещенных кислот 2. 381
 - деполимеризацией дикетонных 2. 379
 - из кетогидразонов или диазокетонных 2. 378
 - из кислот, ангидридов, кетенов и сложных эфиров 2. 376
 - из производных малоновой кислоты 2. 377
 - из хлорангидридов 2. 379
- 2-Кето-5-трет-бутилциклогексановая кислота из 4-трет-бутилциклогексанона 2. 257
- 2-Кето-L-гулоновая кислота из L-сорбозы 2. 240
- 3-Кетониндан-1-карбоновая кислота из 3-хлоринден-1-карбоновой кислоты 2. 141
- γ -Кетокпропановая кислота из хлорангидрида янтарной кислоты 2. 192
- Кетомалоновая кислота, этиловый эфир из малонного эфира 2. 104
- 6-Кето-4-метилгептен-2-дикарбоновая-1,5 кислота из ацетоуксусного эфира 2. 532
- 9-Кето-10-метилоктадекановая кислота, этиловый эфир из хлорангидрида ω -карбоксиктокановой кислоты 2. 193
- 2-Кетоморфолин из бутилового эфира гликолевой кислоты 2. 393
- Кетоны
 - алкилированием 2. 171
 - из алиловых спиртов 2. 151

- из алкенов 2. 110
- из альдегидов или кетонов 2. 155, 157, 168, 184
- из альдоксимов и солей диазония 2. 136
- из амидов и имидазолов 2. 168, 194
- из аминов 2. 111
- из аминспиртов 2. 154
- из аренов и амидов 2. 129
- из ароматических и гетероциклических соединений 2. 123, 128
- из ацетиленовых углеводородов 2. 142
- из ацилоинов и бензонинов 2. 97
- из винилгалогенидов, простых эфиров и аминов 2. 141
- из виниловых эфиров 2. 136
- из вторичных спиртов 2. 92, 95, 96
- из галогензамещенных 2. 112
- из галогенкетонных 2. 195
- из гетероциклов 2. 139
- из гликолей 2. 107
- из гем-дигалогензамещенных 2. 140
- из α -дикетонных и α -кетоспиртов 2. 118
- из диметилсульфоксида 2. 167
- из енаминов 2. 178
- из карбоновых кислот 2. 111, 160
- из кетена и диазометана 2. 187
- из кетонов и их производных 2. 119, 144, 164, 172
- из ненасыщенных карбонильных соединений и карбинолов 2. 181, 196
- из нитрилов 2. 166
- из нитроалканов 2. 107
- из нитроалкенов 2. 115
- из нитрилов 2. 193
- из олефинов 2. 98
- из β -оксидов 2. 147
- из пиринов 2. 149
- из производных окиси этилена 2. 151
- из сложных эфиров, фенолов и лактонов 2. 126, 190
- из фенолов и нитрилов 2. 116, 126
- из фуранов 2. 118
- из хлорангидридов и ангидридов кислот 2. 120, 191
- 3-Кето-17 β -окси- Δ^5 -10 α -андростен из 10 α -тестостерона 1. 159
- 10-Кето-9-окси-9-метил-1,4,4а,9,9а,10-гексагидроантрацен из 10-кето-9-окси-9-метил-1,4,4а,9,9а,10-гексагидроантрацена 1. 306
- 9-Кето-4b,5,6,7,8,8a,9,10-октагидрофенантрен из циклогексена 1. 132
- 12-Кетоолеиновая кислота, метиловый эфир из метилового эфира рицинолевой кислоты 2. 96
- 5-Кетопелларгоновая кислота из пропилидигидрорезорцина 2. 269
- 1-Кето-1,2,3,4-тетрагидрофталиин-2-уксусная кислота из α -тетралона 2. 258
- 4-Кето-1,2,3,4-тетрагидрофенантрен из 4-гидрокси-4-(2-этилпропионата) 1,2,3,4-тетрагидрофенантрена 2. 147
- 10-Кетондекановая кислота из ундецен-10-овой кислоты 2. 100
- 5-Кето-3-фенилгексаналь из 2-метокси-4-фенил-6-метил-3,4-дигидро-1,2-пирана 2. 64
- 2-(Кетокциклогексан)-3-пропионовая кислота из 1-морфолинциклогексена-1 2. 263
- β -(2-Кетокциклопентил)пропионовая кислота, метиловый эфир из циклогексанона 2. 157
- 11-(2-Кетокциклопентил)ундекановая кислота из циклопентанона 2. 176
- 6-Кетозтановая кислота из 2-метилциклогексанона 2. 95
- Кижнера — Вольфа реакция 1. 9, 11, 12, 46, 130, 2. 267
- Клемменсена метод 1. 9, 11, 484

Кляйзена

- конденсация 2. 160, 164, 321, 330
- перегруппировка 1. 332, 2. 183
- реакция 2. 76, 162

Кляйзена — Шмидта реакция 1. 164, 270, 271

Кнёвенагеля реакция 1. 164, 279, 2. 328, 496

Кодеин из морфина 1. 337

Колка метод 1. 309

Кольбе реакция 1. 80, 2. 288

Кондакова реакция 2. 122, 131

Конденсация

- альдольная 1. 266, 270
- арилгалогенидов 1. 37
- ацилонная 1. 238, 2. 75
- бензилгалогенидов 1. 32
- бензоиновая 1. 236—238

Копа перегруппировка 1. 158, 576

Коричная кислота

- нитрил из коричневого альдегида 2. 452
- фениловый эфир из коричной кислоты 2. 290
- этиловый эфир из β -фенилглицидной кислоты 1. 117

Коричный альдегид

- из анилида 2. 40
- из спирта 2. 11
- из хлорангидрида коричной кислоты 2. 35

Коричный спирт из коричневого альдегида 1. 225, 226

Коха — Хаафа реакция 2. 274

Краша правило 1. 102

м-Крезил-трет-бутиловый эфир из изопропилбутена 1. 345

Крезол

- из толуола 1. 296
- из толуолсульфоната натрия 1. 281
- из хлортолуола 1. 296
- из эфира надкислоты 1. 297

Кромби — Харпера реакция 1. 100

Кротилацетат из diketena и кротилового спирта 2. 294

Δ -цит-5,6-Кротонилиденацетон из *транс-транс*-изомера 1. 159

Кроновая кислота

- бутиловый эфир из дибутилацетата кронового альдегида 2. 314
- метиловый эфир 1. 142

Кроновый спирт из альдегида 1. 228

Крэнке реакция 2. 14, 15

Ксангидрол из ксантона 1. 230

9-Ксантенуксусная кислота из ксантогидрола 2. 276

Ксантон из фенил-о-гидробензоата 1. 350

2,6-Ксиленол из *м*-ксилола 1. 296

о-Ксилиленацеталь бромацетальдегида из диэтилацетата бромацетальдегида 1. 593

Л-Ксилоза из 2,4-бромбензаль-Д-сорбита 2. 20

Кумулены 1. 200

Курциуса

- перегруппировка 1. 560, 563, 564—566
- реакция 1. 497

Ланостанилацетат из 7,11-дикетоланостанилацетата 1. 13

Лауданозин из хлорметилата лауданозина 1. 491

Лауриновый альдегид из лауриновой и муравьиной кислот 2. 46

Лаурилметиламин из *N*-метиламида лауриновой кислоты 1. 481

Лауриновая кислота

- амид из лаурогидроксамовой кислоты 2. 405
- виниловый эфир из кислоты 2. 299
- из додецилового спирта 2. 240

Лауролактан из циклодеканкарбоновой кислоты 2. 420

Лауронин из метилового эфира лауриновой кислоты 1. 239

Лейкарта — Валаха реакция 1. 486, 488

Линолевая кислота из этилового эфира 2. 226

Литий

- алкил, арил 1. 35
- алкилмедь 1. 9

Лоссена

- перегруппировка 1. 560
- реакция 1. 567

Мак-Фадена реакция 2. 45

Маленная кислота, диальдегид из фурана 2. 61

Маленная кислота

- имид из аддукта фурана и малеинового ангидрида 2. 390
- N*-фенилмид из амида 2. 386

Малоновая кислота

- ди-трет-бутиловый эфир из малоновой кислоты 2. 316
- пентиловый эфир из этилового эфира стеариновой кислоты 2. 324
- Малоновый альдегид, тетраэтилацеталь из этилформата 2. 77

Мальвидинхлорид из 2,4-дигидрокси-6-бензоксалицилальдегида 1. 320

Манниха

- основания 1. 110, 260
- реакция 1. 523, 526, 2. 76, 78, 175, 498

D-Манно-D-галактопентоза из 1-нитро-1-дезоксид-манно-D-галактопентита 2. 30

Масляная кислота

- N*-бутиламид 2. 407
- бутиловый эфир из бутилового спирта 2. 344, 240
- — из масляного альдегида 2. 343
- из нитробутана 2. 281
- из фосфорана 2. 263

Масляный альдегид

- из α -бромвалериановой кислоты 2. 31
- из диазида 2. 74
- из хлорангидрида *н*-масляной кислоты 2. 35
- дибутилацеталь из масляного альдегида 1. 593

Масляный ангидрид из масляного альдегида 2. 373

Маскарели реакция 1. 70

Марковникова правило 1. 212, 214, 226, 405, 413, 421

Меервейна реакция 1. 169, 170, 2. 131

Меервейна — Пондорфа — Верлея реакция 1. 222, 227, 228, 2. 95

Мезаконовая кислота из ангидрида цитраконовой кислоты 2. 223

Мезитилен из ацетона 1. 42

Мезитилфенилацетальдегид из 3-мезитил-3-фенилпропандиола-1,2 2. 20

Мезитилфенилкетон из мезитилфенилуксусной кислоты 2. 382

Мезитилуксусная кислота из мезитилацетонитрила 2. 229

Мезитол из мезитилена 1. 296

Мейера — Шустера перегруппировка 2. 142

п-Ментадиеи из α -терпинена 1. 157

1-Ментоксиуксусная кислота из 1-ментола 1. 329

- Ментон-1 из ментола 2. 94
 Метантрикарбоиновая кислота, триэтиловый эфир из малонового эфира 2. 335
 7-Метилазабицикло-[2,2,1]-гептан из N-хлор-4-этилпиперидина 1. 551
 Метилаланин, хлоргидрат из метилимидопропионата гидрохлорида 1. 519
 Метиламиноксигон из ацетоуксусного эфира 2. 146
 N-(3-Метил-3-амил)цианамид из хлорциана 2. 472
 N-Метиламин из N-бензилидеэтиламина 1. 502
 7-Метиламиногептанол-2 из 1-метил-2-ацетилпиперидина 1. 484
 7-Метиламинонафтол-1 из 1,7-диоксинафталина 1. 514
 2-Метил-3-аминопиридин-4,5-дикарбоновая кислота, диметиловый эфир 2. 311
 2-Метиламинопропилциклогексан из 2-метиламинопропилбензола 1. 23
 Метил- α -амино- β -фенилаланинтозилят из аминокислоты 2. 286
 N-Метиланилин из хлорбензола и метиламина 1. 506
 β -Метилантрахион из *p*-толуил-*o*-бензойной кислоты 2. 214
 9-Метилантрацен из *o*-бензилацетофенона 1. 52
 2-Метилацетилциклопентан из циклогексана 2. 133
 2-Метилбензилдиметиламин из иодида бензилтриметиламмония 1. 575
 5-Метил-1,3-бензилден-L-арабит из 5-тозил-1,3-бензилден-L-арбита 1. 332
 α -Метилбензилметиламин, хлоргидрат из хлоргидрата α -метилбензилбензилметиламина 1. 490
 o -Метилбензиловый спирт из o -метилбензилдиметиламина 1. 209
 o -Метилбензилхлорид из o -метилбензинового спирта 1. 382
 α -Метилбензоилацетанилид из диазобензоилацетона 2. 396
 1-Метил-4-бензоил-6-карбэтокси-1,3-дiazопентален из метил-3-фенацелимидазол-бромид 1. 556
 2-Метил-2-(2-бензоилэтил)циклопентанол из α -метилциклопентанола 2. 182
 2-Метил-5-(2-бензоэтил)циклопентанол из α -метилциклопентанола 2. 182
 3-Метилбутандиол-1,2 из 3-диметил-3-хлорбутена-1 1. 197
 2-Метилбутанол-1
 из бутена-1 1. 219
 из изобутилена 1. 219
 3-Метилбутанол-2 из ацетальдегида и изопропилбромид 1. 261
 N-Метилбутиламин из N-бензилиденбутиламина 1. 502
 (1-Метилбутилиден)цианоуксусная кислота, этиловый эфир из этилового эфира цианоуксусной кислоты 2. 444
 2-Метил-3-бромбутан из триметилаэтилена 1. 407
 Метил-*трет*-бутиловый эфир из изобутилена 1. 345
 3-Метилвалериановая кислота из эфира малоновой кислоты 2. 234
 4-Метилвалериановый альдегид из сульфаниловой кислоты 2. 28
 α -Метилвинилбромид из α -метил- α , β -дибромпропионовой кислоты 1. 407
 5-Метилгексадиен-1,4 из изопрена 1. 136
 3-Метилгексадиен-2,4-овая кислота из пирона 2. 224
 2-Метилгексанааль из β -бутилаллилового спирта 2. 72
 5-Метилгексанааль из 6-метилгептена-1 2. 17
 2-Метилгептанааль из хлорметилового эфира 2. 70
 4-Метилгептеновая кислота, этиловый эфир из γ -метил- γ -пропилбутиролактона 2. 298
 β -Метилгидрокорициная кислота из α -фенилэтилхлорида 2. 275
 α -Метилглюкозид, тетрастеарат из глюкозида 2. 290
цис-9-Метилдекалон из 2-кето- $\Delta^{1,5}$ -окталина 2. 196
цис-10-Метилдекалон-2-ол-9 из 2-метилциклогексанола 1. 272
 2-Метил-5,8-диацетил-1,4-нафтохинон из 2-метил-1,4-диокси-5,8-диацетилафталина 2. 202
 2'-Метил-1,2,4,5-дибензипирен из хризена 1. 60
 1-Метилдигидроперилен из перилена 1. 151
 2-Метил-3,4-диметоксиацетофенол из 2,3-диметокситолуола 2. 125

- N-Метил-2,3-диметоксибензиламин из 2,3-диметоксибензальдегида 1. 485
 1-Метил-5,8-диметокситетралон-2 из 5,8-диметокситетралона-2 2. 177
 2-Метил-2,4-диинитрогексан из 2-нитропропана 2. 500
 N-Метил-3,4-диоксифенилаланин
 из аланина и креатинина 2. 235
 из N-метил-3-метокси-4-оксифенилаланина 1. 291
 3-Метилдифенил из ацетофенона 1. 67
 4-Метилдифенил из *p*-толуидина 1. 71
 2-Метил-5,5-дифенилпентадион-3,4 из гликоля 2. 143
 N-Метил-1,2-дифенилэтиламин из бензилмагнийхлорида 1. 540
 2-Метил-1,2-дихлор-3,3,3-трифторпропан из 2-метил-3,3,3-трифторпропена 1. 408
 β -(3,4-Метилдиоксифенил)- β -оксинитроэтан из нитрометана 2. 497
 2,2-Метиленидитиофен из тиофена 1. 36
 2-Метиленидодекановая кислота из 2-метилдодскаповой кислоты 1. 96
 Метилениодид из иодоформа 1. 465
 Метилениовый фиолетовый из хлорметилевого синего 1. 286
 Метилсиклогексан
 из диметилсульфоксида 1. 167
 из N,N-диметилциклогексилметиламина 1. 112
 из циклогексилбромида 1. 152
 Метилсиклогексен из 1-метилциклогексена-1 1. 160
 3-Метилсиклопентапол из 3-метил-1,2-эпоксициклопентадиола 1. 226
 Метилизопропилкетон из α , β -диметиламинового спирта 2. 151
 эндо-1,4-Метилимино-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2,3-дикарбоиновая кислота, ангидрид из N-метилизоиндола 1. 145
 2-Метилинол из ацетофенилгидразона 1. 573
 2-Метилинол-3-карбоиновая кислота, метиловый эфир из 2-метил-3-хлорацетилинола 2. 338
 Метилиодид из метанола 1. 378
 Метилкарбиламин, дихлорид из метилизотиопата 1. 441
 4-Метил-3-карбоксиклогексен-3-он по реакции Михаэля 2. 181
 Метилкетен из пропионового ангидрида 2. 377
 7-Метил-5-кетоктановая кислота, этиловый эфир из 2,3-диметил-2-бутилборана 2. 134
 γ -(6-Метил-3-кето-1-циклогексен-1-ил)масляная кислота из 1,6-дикето-8-а-метил-1,2,3,4,6,7,8,8а-октагидронафталина 2. 268
 2-Метил-3-(2-кетокциклогексил)пропионовая кислота, метиловый эфир из метил-метакрилата 2. 180
 2-Метил-2-(2-кетокциклопентилметил)циклопентанол по реакции Михаэля 2. 182
 S-Метилксантогенат из 3,3-диметилпентадиола 1. 105
 Метилмалоиновый альдегид, натриевая соль из пропиональдегиддиметилацетата 2. 52
 2-Метилмасляная кислота из бутанола-1 2. 275
 2-Метил-3-(2-метил-1-пропенил)-1,4-нафтохинон по реакции Виттига 2. 218
 β -Метилмеркаптопропионовый альдегид, диметилацеталь из метилового эфира o - β -метилмеркаптопропионовой кислоты 1. 608
 2-Метил-6-метокси-1,4-бензохинон из 2-метил-6-метоксинанилина 2. 204
 2-Метил-1-метоксиклогексан из 1-метилциклогексена-1 1. 160
 Метил- β -нафталисульфонат как алкилирующий агент 1. 330
 N-Метил- α -нафтиламин из N, N-диметил- α -нафтиламина 1. 580
 Метил- β -нафтиловый эфир из β -нафтола 1. 349
 2-Метилнафтойная кислота из этилового эфира 2. 336
 7-Метилиафтол-1 из 7-метилтетралона-1 1. 301
 Метилнеопентилкетон из 2-нитрометил-4-метилпентадиола-2 2. 148
 β -Метил- β -нитровалериановая кислота из метилакрилата 2. 501
 4-Метил-4-нитро-1,3-дифенилпентадиол-1 из бензальацетофенона 2. 501

- γ-Метил-γ-нитропимелиновая кислота, нитрил из нитроэтана 2. 501
 3-Метил-4-нитропиридин, N-окись из N-окиси 3-метилпиридина 2. 484
 4-Метил-2'-нитро-2-сульфинодифениловый эфир по перегруппировке Смайлса 1. 333
 4-Метил-1,2,3,4,5,6,7,8,9-нонагидро-1,2-бенз-4-аза-циклоундецен-1 из 1,1-диметил-2-фенилпиридинийиодида 1. 575
 α-Метил-β-оксикапроновый альдегид из лактона 2. 44
 2-Метил-3-оксипентадекан-1,15-дикарбоновая кислота, диэтиловый эфир из этилового эфира 13-альдегидотридекановой кислоты 1. 264
 Метил-бис-(β-оксиэтил)амин 1. 205
 α-Метил-β-оксиэтилдетиламин из циклической иминосоли 1. 506
 3-Метилпентандион-2,4 из diketона 2. 177
 4-Метилпентанол-1 из 4-метилпентена-1 1. 215
 4-Метилпентен-1 из 4-метилпентанола-2 1. 89
 3-Метил-*транс*-пентен-2 из 3-хлорбутанола-2 1. 101
 3-Метил-*цис*-пентен-2 из 2,3-эпокси-3-метилпентана 1. 102
 4-Метилпиридин-3-карбоновая кислота, амид из 3-циан-4-метилпиридина 2. 394
 1-Метилпиридон-2 из четвертичной соли пиридиния 2. 407
 o-Метилподокарповая кислота, метиловый эфир, гидролиз 2. 225
 2-Метилпропанол-1 из бутена-1 1. 219
 Метилпропилкетон из диэтилкетона 2. 158
 o-Метилрезорцин из резорцина 1. 350
транс-α-Метилстильбен из *эритро*-1,2-дифенилпропанола-1 1. 107
 β-Метилстирол из литийдиметилмеди 1. 30
 2-Метил-5-сульфамидо-3-фуранкарбоновая кислота из диамида 2. 228
 2-Метилтетрагидропиранол-4 из аллилкарбинола 1. 351
 1-Метилтетралон-2 из енамина тетралона-2 2. 180
 4-Метилтетралон-3 из 4-метил-1,2-дигидронафталина 2. 100
 4-Метилтиазол-5-альдегид из цианида 2. 41
 Метил-2,3,4-о-трнбензоил-α-D-глюкопиранозид из 6-α-бензилмонотиолкарбоната 1. 206
 1-Метилфеназин из 2,3-диаминотолуола и пирокатехина 1. 512
 4-Метилфенилацетальдегид из 1-(4-метилфенилацетил)-3,5-диметилпиразола 2. 39
 3-Метил-3-фенилбутанол из *трет*-бутилфенилкетона 2. 158
 Метилфенилгликолевая кислота, альдегид из изонитроацетона 2. 26
 2-Метил-2-фенилнанданон-1 из 1,2,2-трихлорпропана 2. 136
 Метил-α-фенил-α-метоксиацетат из бензальдегида 1. 420
 1-Метил-2-фенилциклопропан декарбоксилированием 1. 170
 N-Метил-α-фенилсукцинимид из фенилэтановой кислоты и метиламина 2. 387
 Метилфенилэтинил, диэтилкеталь из фенилацетилена 1. 602
 9-Метилфлуорен из флуорена 1. 42
 N-Метилформанилид из муравьиной кислоты и метиланилина 2. 387
 3-Метил-1,2-фталевая кислота из o-толуиловой кислоты 2. 271
 4-Метилфталевая кислота, диэтиловый эфир 1. 144
 3-Метилфуран из 3-метилфуран-2-карбоновой кислоты 1. 66
 4-Метил-о-хинондибензосульфониимид из дисульфониимида 2. 210
 2-Метил-3-хлорпентадиен-1,3 из 2-метилбутена-2 1. 99
 1-Метилциклобутанол-1 из бромпентанола-4 1. 262
 2-Метилциклобутанол из m-нитробензолсульфоната пентин-3-ола 2. 135
 1-Метилциклогексанкарбоновая кислота из 2-метилциклогексанола 2. 274
транс-2-Метилциклогексанол из *транс*-2-метилциклогексилamina 1. 207
цис-2-Метилциклогексанол из 1-метил-1,2-эпоксициклогексана 1. 226
 2-Метилциклогексанон
 из 2-метилциклогексанола 2. 151
 из 1-метилциклогексена 2. 110
 5-Метилциклогексантрион-1,2,3, 1,3-диоксим из 4-метилциклогексанола 2. 105

- 1-Метилциклогексен из тозилгидразона 1. 118
 3-Метилциклогексен 1. 141
 из метилциклогексена 1. 132
 Метилциклогексен-1-илкарбинол из бензола 1. 129
 2-Метилциклогексен-2-он из метил-2-хлорциклогексанола 1. 96
 1-Метил-1-циклогексил-2-оксиэтиловый эфир из циклического кетяля 1. 262
 1-Метилциклогептанол из 1-метилциклогексанметиламина 1. 208
 2-Метилциклогептанон из циклогексанола 2. 156
 Метилциклогептиловый эфир из циклогептанола 1. 369
 2-Метилциклододеканонон из α-бромциклододеканола 2. 176
 Метилциклооктатетраен из 9,9-дибромбицикло-[6,1,0]-пона-4 1. 96
 2-Метилциклопентадион-1,3 из пропионовой кислоты 2. 133
трис 2-Метилциклопентанол из 1-метилциклопентена 1. 215, 216
 2-Метилциклопентанон, кеталь из неопентилгликоля 1. 584
транс-2-Метилциклопентанон из 1-метилциклопентена 1. 216
 3-Метилциклопентанон из изопрена 2. 134
 3-Метилциклопентилтозилат из спирта и n-толуолсульфохлорида 2. 290
 Метилэтилацеталь бензальдегида из α-этоксидифенилуксусной кислоты 1. 160
 Метилэтилуксусная кислота из метилэтилацетоуксусного эфира 2. 265
 3-Метил-5-этилфенол из *трет*-амилхлорида 1. 321
 Метоксалилхлорид из калиевой соли метоксищавелевой кислоты 2. 353
 2-Метокси-1-азабицикло-[3,2,1]-октан из 2-хлор-3-азабицикло-[3,2,1]-октана 1. 546
 1-Метокси-2-аминоэтан из этиленмина 1. 348
 5-Метокси-17α-ацетил-17β-ацетокси-дез-А-экстратрен-5,7, из ацетата ацетиленового соединения 2. 143
 n-Метоксиацетофенон из (ω-метилсульфинил)-n-метоксиацетофенона 2. 168
 α-Метоксиацетофенон из диазоацетофенола 1. 346
 o-Метоксиацетофенон из метоксиацетонитрила 2. 194
 o-Метоксибензальдегид из o-метоксибензильового спирта 2. 10
 m-Метоксибензальдегид
 из 2-m-метоксифенилимидазола 2. 43
 из m-оксибензальдегида 1. 332
 β-(n-Метоксибензоил)пропионовая кислота из анизола 2. 271
 n-Метоксибензойная кислота, хлорангидрид из N-n-метоксибензоилимидазола 2. 355
 n-Метоксибензонитрил из n-метоксибензиламина 2. 474
 6-Метокси-2-бромацетилнафталин из 6-метокси-2-ацетилнафталина 1. 438
 1-Метоксибутин-2 из винилацетилена 1. 187
 α-Метоксидибензилкетон из α-хлордибензилкетона 1. 330
 6-Метокси-1-β-(1,3-дикето-2-метил-2-циклопентенил)этилиден ,2,3,4-тетрагидроафталин из 1,3-дикето-2-метилциклопентана 2. 173
 2-Метоксидифениловый эфир из гваякола 1. 333
 3-Метокси-2,5-дифенилфуран из ацетата 1. 350
 1-Метоксн-1,1-дифтор-2,2-дихлорэтан из алкена 1. 355
цис-n-Метоксикоричная кислота из *транс*-n-метоксикоричной кислоты 1. 159
 n-Метоксикоричный альдегид из n-метоксистирила 2. 53
 3-Метоксиметилиндола из иодметилата грамина 1. 338
 N-Метоксиметил-N-метиланилин из диметиланилина 1. 366
 4-Метоксиметилфенол из α-хлор-n-толилхлорформата 2. 208
 7-Метокси-3-метилфлавонон из 2-бензокси-4-метоксипропиофенона 2. 163
 6-Метоксинафтол-2 из 6-метокси-2-бромнафталина 1. 298
 3-Метокси-2-нитронодобензол из 3-метокси-2-нитроанилина 1. 393
 1-Метокси-4-нитронафталин из 1,4-динитронафталина 1. 357
 6-Метокси-8-нитрохинолин из 2-нитро-4-метоксинафталида 1. 549
 β-Метоксипропионовая кислота, метиловый эфир из метилакрилата 1. 356
 3-Метокси-7,8,9,10-тетрагидрофенантридин из 3-метоксифенил-1,2-кетонциклогексилметиламина 1. 548

- 4-Метокси-*ар*-тетралол-1, ацетат из 10-метил-2-кето- $\Delta^{1:9}$,3,4-гексагидронафталина 1. 315
- о*-Метоксифенилацетон из *о*-метоксифенилальдегида 2. 116
- 4-Метоксифенилацетонитрил из 4-метоксифенилхлорида 2. 434
- 6-*м*-Метоксифенилгексен-1-он-3 из соответствующего карбинола 2. 95
- 1,2-Метоксифенилиминоиндан из индена и *п*-метоксифенилазида 1. 554
- 4-Метоксифенилпировиноградная кислота из гидантоина 2. 139
- β -Метокси- β -фенилпропионовая кислота, хлорангидрид из кетена 2. 362
- п*-Метоксифенилуксусная кислота, метиловый эфир из диазокетона 2. 312
- 2-(4-Метоксифенилэтан) из окси-*н*-метоксистерола 1. 227
- Метоксифенол
из аминифенола 1. 307
из анизола 1. 296, 297
- 2-Метокси-3-фталимидопропилиодид из аллилфталимида 1. 443
- 1-Метокси-2-(1-хлор-2-пропокси)этан из пропилен 1. 414
- 1-Метоксициклогексадиен-1,3 из 1-метоксициклогексадиена-1,4 1. 161
- Метоксициклогексан из циклогексанола 1. 346
- транс*-2-Метоксициклогексанол из циклогексена 1. 348
- 4-Метоксициклогексен-3-карбоксальдегид-1 из акролена 1. 146
- α -Метоксиянтарная кислота из малеиновой кислоты 1. 356
- Миндальная кислота из бензальдегида и цианистого натрия 1. 268
- Миндальная кислота
бензиловый эфир из миндальной кислоты 2. 311
этиловый эфир из миндальной кислоты 2. 287
- Миристиновая кислота из тримиристина 2. 226
- Михаэля реакция 1. 271—272, 279, 2. 76, 78, 181, 330, 498
- Молочная кислота, амид из этилового эфира молочной кислоты 2. 392
- Монометилэтилендиамин из *N*-бензолсульфо-*N*-метил-*N*-ацетилендиамина 1. 502
- 1-Морфоллинбутен-1 из морфолина и масляного альдегида 1. 526
- 3-Морфолино-1,4-дифенилбутин-1 из фенилацетилен и морфолина 1. 524
- 1-Морфолино-2-пиробутан из 1-нитропропана 2. 498
- Муравьиная кислота
о-оксифениловый эфир из салицилового альдегида 2. 314
пиклогексильный эфир из циклогексена 2. 316
- Надкусная кислота из этилацетата 1. 253
- Нафталин
аддукт с толаном из нафталина и дифенилацетилен 1. 75
из *цис*-дигидронафталина 1. 63
из 1-нафталальдегида 1. 77
- Нафталин-1,8-дикарбоновая кислота
ангидрид из аценафтена 2. 372
хлорангидрид из ангидрида 2. 354
- Нафталин-2,3-дикарбоновая кислота из 2,3-диметилнафталина 2. 248
- Нафталин-2,6-дикарбоновая кислота из калиевой соли нафталин-1,8-дикарбоновой кислоты 2. 258
- β -Нафталинкарбоновая кислота
из иодида β -кетоалкилпиридиния 2. 252
из метил- β -нафталинкетона 2. 251
- Нафталин-1-карбоновая кислота, альдегид из 1-хлорметилнафталина 2. 21
- β -Нафталинсульфохлорид из натриевой соли сульфокислоты 2. 353
- β -Нафталальдегид
из 2-нафталинглиоксимовой кислоты 2. 90
из нитрила 2. 42
- 1-Нафтамид из нафталина и формамида 2. 429
- Нафтаценхинон из нафтацена 2. 202
- α -Нафтиламин, хлоргидрат из тетралоноксида 1. 561

- β -Нафтиламин
из β -нафтола 1. 513
из хлоргидрата гидроксилamina 1. 568
- β -Нафтилацетоксиметилкетон из хлорангидрида β -нафтойной кислоты 2. 312
- 1-(2-Нафтил)бутен-1 из 2-*н*-бутилнафталина 1. 95
- α -Нафтилукусная кислота
из диазокетона 2. 278
этиловый эфир из диазокетона 2. 312
- α -Нафтойная кислота
альдегид из нитрила 2. 41
этиловый эфир из α -нафтилмагнийбромид 2. 335
- β -Нафтойный альдегид из хлорангидрида кислоты 2. 36
- α -Нафтол из α -нафтиламина 1. 285, 287
- β -Нафтол из β -нафтиламина 1. 286
- 1-Нафтол-4,8-дисульфокислота из амина 1. 288
- 1-Нафтонитрил
из α -бромнафталина 2. 434
из 1-нафталинсульфоната натрия 2. 435
- 2',3',3,4-Нафтофенантрен-1',4',8,13-дихинон из 1,5-бис-(*о*-карбоксибензоил)антрацена 2. 214
- 1,4-Нафтохинон
из бутадина и бензохинона 2. 209
из гидрохлорида 1,4-аминонафтола 2. 209
- α -Нафтохинонбензодиоксан из 2,3-дихлор-1,4-нафтохинолина 1. 333
- Небера перегруппировка 1. 539
- Неогексан из третичного алкилгалогенида 1. 32
- Неопентан из третичных алкилгалогенидов 1. 32
- Неопентильный спирт из метилового эфира муравьиной кислоты 1. 261
- α -Неопентильный-2-*D* спирт из кетона 1. 228
- Неопентилхлорид из *трет*-бутилкарбинола 1. 378
- Нефа реакция 1. 260, 2. 28, 107, 144
- Никотиновая кислота
амид из нитрила никотиновой кислоты 2. 394
из амида 2. 229
ангидрид из никотиновой кислоты 2. 367, 368
нитрил из амида никотиновой кислоты 2. 447
из этилового эфира 2. 227
- Никотиновый альдегид
из 3-бромпиридина 1. 606
из гидрида никотиновой кислоты 2. 45
- Нитрилы
из азометил и цианистого водорода 2. 462
из акрилонитрилов 2. 467
из алифатических соединений и цианилирующих агентов 2. 471
из альдегидов 2. 449, 451
из амидов 2. 445, 448
из аминов 2. 473
из анионов и соединений дициана 2. 437
из арена и цианилирующего агента 2. 470
из галогенидов 2. 431, 433, 434
из α -галогеннитроалканов 2. 455
из *о*-гетероциклических соединений и цианистого водорода 2. 464
из карбонильных соединений и нитрила малоновой кислоты 2. 443
из карбонильных соединений и цианистого водорода 2. 259
из карбоновых кислот и нитрилов 2. 453—454
из ненасыщенных соединений и цианистого водорода 2. 457
из нитрилов 2. 439, 441
из оксазолов 2. 475

Нитрилы

- из первичных спиртов и аммиака 2. 474
- из сложных эфиров 2. 434
- из соединений дициана 2. 465
- из солей диазония 2. 437
- из сульфонов металлов 2. 435
- из третичных аминов 2. 436
- из трифенилкарбинолов и цианоуксусной кислоты 2. 473
- из хлорангидридов 2. 454
- 3-Нитроакриловая кислота, метиловый эфир из метилового эфира 2-хлор-3-нитропропионовой кислоты 2. 488
- 1-Нитро-4-аминонафталин из 1-нитронафталина 1. 542
- 2- и 3-Нитро-4-анизидин из *п*-метоксиацетанилида 2. 482
- п*-Нитроанизол из *п*-нитрофенола 1. 337
- 2-Нитроанисовый альдегид
 - из 2-нитроанизида 2. 58
 - из 2-нитро-4-метокситолуола 2. 24
- Нитроацетальдоксим из нитрометана 2. 496
- о*-Нитроацетофенон из малонового эфира 2. 163, 510
- п*-Нитробензальанилин из *п*-нитробензиланилина 2. 10
- м*-Нитробензальдегид, диметилацеталь из *м*-нитробензальдегида 1. 587
- о*-Нитробензальдегид
 - из бромистого *о*-нитробензилпиридиния 2. 14
 - из хлорангидрида *о*-нитробензойной кислоты 2. 35
- п*-Нитробензальдегид
 - из *п*-нитротолуола 2. 24
 - из *п*-нитрофенилметана 2. 29
- о*- и *п*-Нитробензальдиацетат из *п*- и *о*-изомеров нитротолуола 2. 344
- м*-Нитробензиламин, хлоргидрат из *м*-нитробензонитрила 1. 479
- 2- α -*п*-Нитробензилденамино-3-окси-3-(*п*-нитрофенил)пропионовая кислота, метиловый эфир из *п*-нитробензальдегида 1. 273
- 1-*п*-Нитробензилнитроэтан из натриевой соли нитроэтана 2. 492
- п*-Нитробензиловый спирт из *п*-нитробензилацетата 1. 202
- м*-Нитробензойная кислота
 - из метилового эфира 2. 226
 - хлорангидрид из хлористого бензила 2. 484
- п*-Нитробензойная кислота
 - β -*N*-*п*-гептиламиноэтиловый эфир, хлоргидрат из *N*-нитробензоил-*N*-гептил- β -аминоэтанола 2. 304
 - фениловый эфир из *п*-нитробензофенона 2. 314
 - хлорангидрид из *п*-нитробензойной кислоты 2. 350
- Нитробензол из анилина 2. 504
- п*-Нитробензонитрил
 - из *п*-нитробензальдегида 2. 452
 - из *п*-нитробензойной кислоты 2. 454
- п*-Нитробензофенон
 - из *п*-нитротрифенилметилгидроперекиси 2. 106
- п*-Нитробензофенон
 - диэтилкеталь из *гем*-дихлорпроизводного 1. 595
 - из *п*-нитротрифенилметилгидроперекиси 2. 106
- о*-Нитробромбензол из нитробензола 1. 460
- Нитро-*трет*-бутан из изобутилена 2. 480
- 3-Нитро-1,2-дикарбоновая кислота, диэтиловый эфир по реакции Михаэля 2. 499
- Нитро-*трет*-бутилнитрат из изобутилена 2. 486
- Нитро-*трет*-бутиловый спирт из нитро-*трет*-бутилнитрата 2. 486
- Нитрование фенолов 1. 312
- 6-Нитровератровый альдегид из вератрового альдегида 2. 484
- 2-Нитродибензофуран из 2-нитробензофуран-6-карбоновой кислоты 2. 510

- п*-Нитро-*п*'-диметиламинодифенил из *п*-нитродифенила 1. 545
- 1-Нитро-2,2-диметилбутан из 1-нитро-2-метилпропилена 2. 502
- 2'-Нитродифениламин-2-сульфеновая кислота из 2-амино-2'-нитродифенилсульфона 1. 576
- о*-Нитрозофенол из гидрохлорида гидроксиламина 2. 215
- N*-(2-Нитроизобутил)диметиламин из формальдегида 1. 528
- м*-Нитрокоричная кислота из *м*-нитробензальдегида 2. 261
- 4-Нитро-1,3-ксилол из *м*-ксилола 2. 484
- Нитромалоновая кислота, диэтиловый эфир из диэтилового эфира малоновой кислоты 2. 479
- α -Нитромасляная кислота, хлорангидрид из гидразида α -нитромасляной кислоты 2. 359
- 2-Нитро-4-метилдиметиламин, соль с нитроформом из *N,N*-диметил-*п*-толуидина 2. 485
- 2-Нитро-4-метилпиридин из 2-амино-4-метилпиридина 2. 504
- Нитрометилциклогексен-1 из циклогексана 2. 497
- β -Нитро- α -метоксипропионовая кислота из β -нитроакриловой кислоты 1. 356
- N*-Нитроморфолин из *N*-морфолина 2. 479
- 2-Нитро-4-окси-3-метоксифенилпировиноградная кислота из азалактона 2. 140
- 4-Нитро-1-нафтиламин из 1-нитронафталина 1. 533
- 1-Нитронафтол-2 из 1-нитро-2-ацетаминонафталина 1. 287
- 1-Нитрооктан из 1-бромоктана 2. 491
- 1-Нитрооктанол-2 из нитрометана и гептальдегида 1. 274
- 3-Нитропиррол из 2-карбокси-4-нитропиррола 2. 510
- 2-Нитропентан из оксима пентанола-2 2. 507
- Нитросоединения
 - из алифатических соединений 2. 477
 - из альдегидов, кетонов или оснований Шиффа 2. 498
 - из аминов 2. 503
 - из ароматических соединений 2. 480
 - из галогенидов 2. 490
 - из диенов и нитроэтиленов 2. 508
 - из карбанионов и эфиров азотной кислоты 2. 492
 - из ненасыщенных карбонильных соединений 2. 498
 - из нитрозамещенных карбоновых кислот 2. 509
 - из нитросоединений и алкилодонийгалогенидов 2. 491
 - из нитросоединений и нитрата серебра 2. 504
 - из олефинов 2. 485
 - из оксидов 2. 506
 - из полинитроароматических соединений и диазометана 2. 508
- β -Нитростирол из бензальдегида 2. 498
- 6-Нитро-2-(2-теноил)бензойная кислота из 3-нитроизомера 2. 123
- о*-Нитротолуол из нитробензола 2. 501
- 4-Нитро-2,2,4-триметилпентан из 4-амино-2,2,4-триметилпентана 2. 504
- β -(2-Нитро-3,4,5-триметоксифенил)-3'-метоксипропиофенон из ди-*трет*-бутилового эфира 2-нитро-3,4,5-триэтоксифенилмалоновой кислоты 2. 164
- Нитроуксусная кислота, метиловый эфир из нитрометана 2. 496
- п*'-(*о*-Нитрофениламино)азобензол-*п*-сульфокислота из метиленового синего 2. 485
- 1-(*п*-Нитрофенил)бутадиен-1,3 из 1-*п*-нитрофенил-4-хлорбутена-2 1. 95
- о*-Нитрофенилгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты из этилового эфира 2-метилацетоксусной кислоты 2. 105
- транс*-*о*-Нитро- α -фенилкоричная кислота из *о*-нитробензальдегида 2. 261
- п*-Нитрофенилметилгидроперекись из *п*-нитрофенилметилхлорида 2. 106
- 2-Нитро-2-фенилоктан из натриевой соли 2-нитрооктана 2. 492
- п*-Нитрофенилуксусная кислота из 1-(*п*-нитрофенил)-2,2,2-трихлорэтана 2. 231
- м*-Нитрофенол из *м*-нитроанилина 1. 292
- о*-Нитрофенол из нитробензола 1. 303

п-Нитрофенол

- из *п*-динитробензола 1. 283
- из *п*-нитроацетанилида 1. 286
- из *п*-нитрохлорбензола 1. 283
- п*-Нитрохлорбензол из *п*-нитрофенола 1. 379
- 6-Нитрохолестерилацетат из холестерилацетата 2. 488
- 4-Нитроциклогексен из бутадиена и нитроэтилена 1. 146
- 2-Нитроциклогептанон из циклогептанона 2. 494
- 1-Нитроциклооктен из циклооктена 2. 487
- 2-Нитро-4-цимол из *п*-цимола 2. 484
- β-Нитроэтанол из формальдегида 2. 497
- α-Нитроэтилбензол из этилбензола 2. 479
- 2,2-(*бис*-β-Нитроэтил)-5,5-диметилциклогександион-1,3 из 5,5-диметилциклогександиона-1,3 2. 502
- Нонадин-2,6-аль диэтилацеталь из *о*-муравьиного эфира 1. 192
- Нонандеканон-10 из каприновой кислоты 2. 161
- Нонандиеналь из октадина-1,5 1. 606
- Ноиановая кислота из ундецен-10-овой кислоты 2. 266
- Ноианон-2 из ацетальдегида и гептена-1 2. 169
- Нонанон-4 из 1-метилсульфинилгептанона-2 2. 147
- Нонен-4 из бутилбромиды 1. 151
- Нонен-5-карбоновая кислота из 2-хлорциклопентанона 2. 280
- транс*-Нонен-4-ол-1 из *цис*- и *транс*-α-бутил-β-хлортетрагидропирана 1. 100
- 18-Норандростантетраен-1,3,5(10), 8(14)-он-17 из β-(2-метил-3,4,4а,9,10,10а-гексагидрофенантрин)пропионилхлорида 2. 132
- Норбориан-2-эко-карбоновая кислота, амид из норборнена 2. 429
- эко-2-Норборнилметанол из норборнена 1. 220
- Норкамфара двухфтористая из норкамфары 1. 380
- Норкаран из циклогексена 1. 78
- 17-Нор-16-кето-*F*-дигидрогаррифолинидиацетат из *F*-дигидрогаррифолинидиацетата 2. 99
- Норлихолевая кислота из литохоловой кислоты 2. 245
- Норпсевдотропин из ацетата *N*-циантропина 1. 500
- Нортрицикланол из эко-2,3-эпоксибицикло-[2,2 1]-гептана 1. 263
- Нортрицикланон из спирта 2. 94
- А-Норхолестанон-1 из иорамина 2. 111
- Ньюмена правило 2. 221
- ис ление
 - алкенов, аренов 1. 244 248, 294 295
 - биологическое 1. 244, 245
 - воздухом 1. 249, 250
 - органическими надкислотами 1. 253
 - реактива Гриньяра 1. 258
- Озонирование 1. 247
- 1-Оксаспиро-[5,2]-октан из метиленициклогексана 1. 365
- Оксациклогептатриен из бромциклоэпоксис 1. 301
- 3-Окси-2-аминопиридин из 2-аминопиридина 1. 314
- 2-Окси-3-ацетил-5-метил-5-карбэтоксиклопентен-2-он по реакции Михаэля 2. 181
- 1-(—)-Окси-*N*-ацетилпролин, метиловый эфир из кислоты 2. 312
- о*- и *п*-Оксиацетофенон из фенилацетата 2. 128
- 2-Оксиацетилфуран из диазоацетилфурана 1. 206
- п*-Оксибензальдегид из кислоты 2. 90
- α-(α-Оксибензил)адипиновая кислота из бензальдегида и этилового эфира α-бромадипиновой кислоты 1. 264
- м*-Оксибензиловый спирт из *м*-оксибензальдегида 1. 229
- п*-Оксибензиловый спирт из альдегида 1. 226

- 4-Окси-1-беизоил-2-циан-1,2-дигидрохинолин из 4-оксихинолина 2. 464
- Оксибензойная кислота из оксибензальдегида 2. 240
- 5-Оксибензо-[*a,d*]-циклогептадиен-5-карбоновая кислота из калийкетил дибензоцикло-[*a,d*]-гептадиен-5 2. 257
- 3-Окси-4,5-бензо-7-этокс-1,2-диоксациклогептен-4 из индена 2. 248
- 2-Окси-3-(β-бром-β-изопропилвинил)-1,4-нафтохинон из 2-окси-3-(β-изопропилвинил)-1,4-нафтохинона 1. 434
- 1-Оксибутен-3-он-2 из бутиндиола-1,4 2. 142
- 5-Оксивалериановый альдегид из 2,3-дигидропирана 2. 63
- 3-Окси-4-*н*-гексиланилин из *н*-гексилрезорпина 1. 513
- α-Оксигидрокориичная кислота из дигидрокумарина 2. 227
- 9-Окси-9,10-дегидрофенантрен из дифенона 1. 279
- N*-(2-Окси-3,5-динитробензол)фталимид из 2,5-динитрофенола 2. 412
- α-окси-β, β-динитропропионовая кислота из этилового эфира этоксиокснуксусной кислоты 2. 498
- β-Окси-β, β-дифенилазосмальная кислота, *трет*-бутиловый эфир из *трет*-бутилового эфира α-бромпропионовой кислоты и бензофенона 1. 264
- 4-Оксидифениламин из гидрохинона 1. 512
- 2-Окси-4,7-дихлорхинолин из 2,4,7-трихлорхинолина 1. 284
- α-Оксиизомасляная кислота из *трет*-бутилового спирта 2. 245
- α-Оксиминоацетоуксусная кислота этиловый эфир из этилацетоуксусного эфира 2. 105
- 4-Оксикарбостирол из анилина и малоновой кислоты 1. 317
- Оксималоновая кислота, диметиловый эфир из малонового эфира 1. 251, 252
- Оксимеркурирование 1. 216
- 2-Окси-3-метилбензальдегид из *о*-крезола 2. 78
- 3-Окси-3-метилбутанон, диметилкеталь из 3-бром-3-метилбутанона-2 1. 605
- 10-Окси-9-метил-1,4-дигидроантрацен из diketона 1. 306
- 2-Оксиметилдиоксан 1. 608
- 2-Оксиметиленициклогексанон из циклогексанона 2. 77
- 3-Оксиметилиндола из иодметилата грамина 1. 209
- 2-Окси-3-метил-1,4-нафтохинон из 3-метил-1,2-нафтохинона 2. 211
- 2-Окси-6-метилпропиофенон из 3-метилфенилового эфира 2. 128
- бис*-(Оксиметил)терфенил из терфенилдикарбонилхлорида 1. 225
- N*-Оксиметилфенилацетамид из фенилацетамида 2. 424
- α-Оксиметилфенилуксусная кислота из фенилуксусной кислоты 1. 275
- Оксиметилферроцен из иодметилата *N,N*-диметиламинометилферроцена 1. 209
- N*-Оксиметилфталимид из фталимида и формалина 2. 424
- 2-Окси-4-метилхинолин 1. 549
- транс*-β-(2-Оксиметилциклогексан)пропионовая кислота из сложного эфира 1. 230
- 4-Окси-3-метоксифенил-β-этиламин из 4-окси-3-метокси-β-нитростирола 1. 474
- 1-Окси-2-нафталальдегид из α-нафтола 2. 52
- 2-Окси-1-нафтольный альдегид из β-нафтола 2. 78
- 2-Окси-1,4-нафтохинон из 1,4-нафтохинон-4-сульфоната 2. 211, 212
- 2-Окси-5-нитробензилхлорид из β-хлор-2-окси-5-нитротолуола 1. 462
- 3-Окси-2-нитропиридин из 3-оксипиридина 2. 485
- 2-Окси-3-нитропропионовая кислота из 3-нитроакриловой кислоты 1. 213
- α-Оксипальмитиновая кислота из α-бромпальмитиновой кислоты 1. 204
- 5-Оксипенталь из 2,3-дигидропирана 2. 62
- 5-Оксипентен-2-аль из 2-этокс-5,6-дигидропирана 2. 64
- 2-Окси-2Н-пиран 2. 63
- 3-Оксипиридин 1. 577
- β-Оксипропионовая кислота, метиловый эфир из β-пропиолактона 2. 298
- о*- и *п*-Оксипропиофенон из фенилового эфира пропионовой кислоты 2. 127
- 2-Окси-3,3,4,4-тетраметилциклобутанон 1. 239
- 2-Окситиофенол из 2-*трет*-бутокситиофена 1. 298
- 3-Окси-3-трибромметилфталид из фталеного ангидрида 1. 421

- 5-Окси-2,4,4-триметилпентанон-3 из бутанола динизопропилкетона 1. 274
 4-Окси-3,5,2'-триметоксибензил из 3,5,2-триметоксибензила 1. 298
 1-Окси-1,1,5-трифенилпентадион-3,5 из дианиона бензоиллацетона и бензофенона 1. 274
 o-Оксифенилацетил из кумарина 1. 178
 3-Оксифталевый ангидрид из 3-аминофталевого ангидрида 2. 364
 4-Оксихинальдин-о-карбоновая кислота из нитрила 2. 229
 4-Окси-6-хинальдинкарбоновая кислота из 4-метокси-6-цианхинальдина 1. 289
 2-Оксихинолин из хинолина 1. 303
 2-Оксикиклогексанон из окиси диметилсульфоксида 2. 112
 N-(2-Оксикиклогексил)пиридинийтозилат из пиридина 1. 530
 α-(1-Оксикиклогексил)-α-фенилуксусная кислота из фенилуксусной кислоты и циклогексанона 1. 277
 2-(1'-Оксикиклопентил)-2-метил-1,3-диоксолан из 1-этилциклопентанана 1. 600
 3-Оксидинолин из 1-аминооксинилола 1. 566
 15α-Оксиэстроин из эстроина 1. 246
 β-(2-Оксиэтилмеркапто)пропионовая кислота из акрилонитрила и 2-меркаптоэтианола 2. 468
 2-(2-Оксиэтил)пиридин из 2-пиколина и параформальдегида 1. 274
 4-(β-Оксиэтил)пиримидин из 4-метилпиримидина 1. 275
 3-Оксо-6-метилгептаналь из 2-хлорвинил-3-метилбутилкетона 1. 598
 4-Оксопентаналь, диметилацеталь из α-метилфурана 1. 587
 Оксо-синтез 1. 218, 219
 Октадекандикислота, диметилловый эфир из монометилового эфира себадиновой кислоты 1. 81
 Октадеканол-1 из этилового эфира стеариновой кислоты 1. 225
 Октадецен-1
 из бромидов 1. 95
 из октадеканолов 1. 105
 Октадецен-9-ол-1 из этилового эфира олеиновой кислоты 1. 230
 Октадецин-2 из ртутьгептадецина 1. 189
 Октадецин-9 из n-октилбромидов 1. 188
 Δ^{8,10}-Окталин из тетралина 1. 129
 цис,син-Δ⁷-Окталол 1. 137
 2,6-Октаметил-4-нитрофенол из циклоундеканона 1. 321
 n-Октан из бутиллития 1. 34, 36
 Октанол-1 из 1-бромоктана 1. 247
 Октанон-2 из октанола-2 2. 97
 Октанон-4 из октана-4 2. 143
 Октатриен-2,4,6 из октен-1-ина-3 1. 161
 Октафенил из нодтетрафенила 1. 36
 Октен-1, окись из октена-1 1. 365
 Октен-2
 из октена-1 1. 157
 из октенолов 1. 88
 n-Октилмалоновая кислота, диэтиловый эфир из диэтилового эфира малоновой кислоты 2. 335
 Октин-2-ол-1 из октана-1 1. 275
 Олеиновая кислота
 бутиловый эфир из оливкового масла 2. 297
 хлорагидрид из олеиновой кислоты 2. 351, 352
 Опипца реакция 2. 82, 83
 Опипенауэра реакция 2. 12, 95, 96
 Орсии из диацетилацетона 1. 319

Пайнса реакция, механизм 1. 41

Пальмитиновая кислота из петилового спирта 2. 240

- Пальмитиновый альдегид, диметилацеталь из 2,4-динитрофенилгидразона 1. 588
 [2,2']-Парациклофтан из дитозилата 1. 41
 Паларгоновая кислота
 из метилового эфира олеиновой кислоты 2. 245
 из этилового эфира малоновой кислоты 2. 234
 метилловый эфир из 1-иодоктана 2. 317
 Пеларгоновый альдегид из 9,10-диоксистеариновой кислоты 2. 19
 Пентаацетилглюконовая кислота, хлорагидрид из гидрата пентаацетилглюконовой кислоты 2. 352
 Пентадецилкарбамиловая кислота, метилловый эфир из амида пальмитиновой кислоты 2. 304
 цис,транс-Пентадиен-1,3 из бутадиена 1. 150
 Пентадиен-1,4
 из α-аллил-β-бромэтилового эфира 1. 101
 из диацетата пентадинола-1,5 1. 104
 Пентаметилбромид из бензоилпиперидина 1. 394
 β,β-Пентаметилглицидная кислота, этиловый эфир из циклогексанола и этилового эфира хлоруксусной кислоты 1. 360
 Пентаметилкетон из хлорагидрида циклогексанкарбоновой кислоты 2. 382
 2,3,3,6,6-Пентаметоксициклогексанид-1,4 из диметилового эфира резорцина 1. 611
 Пентаин из 2-бромпентаина 1. 32
 Пентаидеканон из октена-1 2. 169
 Пентаидиол-1,5 из тетрагидрофурилового спирта 1. 234
 транс-d,l-Пентаидиол-2,3 из транс-пентена-2 1. 247
 Пентаиол-1
 из бутена-1 1. 219
 из параформальдегида 1. 261
 Пентаион-2 из 2-метилфурана 2. 118
 Пентаириол-1,2,5 из тетрагидрофурилового спирта 1. 210
 Пентаион-3 из этилена 2. 134
 Пентафенилбензол из 1,2,3,4,5-пентафенилциклогексанида-1,3 1. 64
 Пентафторпирдин из пиридина 1. 456
 Пентахлорбензойная кислота из пентахлорфенилмагнийхлорида 2. 256
 Пентаэритрит
 из ацетальдегида 1. 229, 274
 тетрабромид из пентаэритрита 1. 383
 Пентен-2 из пентанола-2 1. 90
 2-Пентенилнорен-2-аль из гептанола 2. 82
 Пентен-4-овая кислота, этиловый эфир из этилового эфира α-аллилацетуксусной кислоты 2. 337
 n-Пентилиодид из капроиновой кислоты 1. 397
 Пентин-4-ол-1 из тетрагидрофурилхлорида 1. 178
 Перилен из 1,1'-динафтила 1. 64
 Пергидро-9 b-борофенален из циклодекатриена-1,5,9 1. 220
 Пергидро-9 b-фенален из циклодекатриена-1,5,9 1. 220
 Перегруппировки
 аллилвинилового эфира 2. 88
 Арндта — Эвстера 2. 277
 бензидиновая 1. 570
 бензиловая 1. 242
 Вольфа 2. 271
 диазокетонов 2. 312
 при кислотном катализе 2. 68
 β-оксикетонов 2. 89
 пинаконов 2. 149
 Пуммера 2. 30
 Фриса 2. 126

- Переэтерификации реакция 2. 296, 297, 298
Перкина реакция 1. 164, 273, 2. 258
n-Перфторпропилбромид из амида перфтормасляной кислоты 1. 466
 Перфторпропилизонант из *N*-бромперфторбутироамида 1. 563
 Перфторфульвален из 9,10-дигидрофульвалена 1. 98
 Перхлортолуол из трихлорметилбензола 1. 449
 Пикрилфторид из 2,4-динитрофторбензола 2. 484
 Пикриновая кислота
 из тринитротолуола 2. 509
 из фенола 2. 484
 Пилоцереин, этиловый эфир из бензолсульфоната фенилтриметиламмония 1. 338
 Пинаколиновая
 перегруппировка 1. 316
 реакция 1. 234
 Пинаконы 1. 10, 235
 α -Пинен из мирцена 1. 148
 10-*N*-Пиперидинантроноксим из антрацена 1. 552
 5-Пиперидин-4-октанон из бутироина и пиперидина 1. 518
 Пиперитенон из *цис*- и *транс*-гераниевой кислоты 2. 136
 Пиперональ из изосафрола 2. 18
 Пиперониловая кислота из пипероналя 2. 241
 Пиперониловый спирт из пипероналя 1. 232
 2-(2-Пиразилэтил)циклогексанон из 2-винилпипразина 2. 178
 Пиразолкарбоновая кислота из фуридапиразона 2. 249
 1-Пиренилацетамид из 1-ацетилпирена 2. 409
N-(1-Пиренилметил)морфолин из морфолина 1. 488
N-(4-Пиридилалкилметил)-*N'*,*N'*-диметилгидразин из 4-пиридил-*N*,*N*-диметилгидразона 1. 475
 3-(2-Пиридил)бутанон-2 из 2-этилпиридина 2. 167
 1-(α -Пиридил)пропан-2[2-(β -оксипропил)пиридин] из α -пиколина и ацетальдегида 1. 262
 2-Пиридил-*n*-толилкарбинол из пиколиновой кислоты и *n*-цимола 1. 278
 4-Пиридинацетоморфолид, хлоргидрат из 4-пиридинтиоацетоморфолида 2. 397
 α -Пиридинкарбоновая кислота, альдегидоксим из α -пиколина 2. 27
 Пиридин-2-карбоновая кислота, альдегидоксима из α -пиколина 2. 26
 Пиридин-3-карбоновая кислота, альдегид из 3-аминометилпиридина 2. 21
 Пиридин-4-карбоновая кислота, альдегид из спирта 2. 11
 β -(Пиримидил)акриловая кислота из аддукта хлорала и 2-метилпиридинамина 2. 231
 Пирогаллол, 1-монометиловый эфир из 2-окси-3-метоксибензальдегида 1. 300
 Пироллиз
 кислот, ангидридов, кетонов и сложных эфиров 2. 376
 окисей по Копу 1. 111
 сульфоксидов и сульфонов 1. 112
 углеводородов 1. 162
 2-(1-Пирролидил)пропанол из этилового эфира α -(1-пирролидил)пропионовой кислоты 1. 225
 α -(1-Пирролидин)изомасляная кислота, нитрил из ацетонциангидрина 2. 462
 Пиррол-2-карбосальдегид из пиррола 2. 52
 Пирсона
 метод 1. 456
 перегруппировка 1. 560
 Поликсиленол, эфир из 2,6-диметилфенола 1. 366
p-Полифенил из бензола 1. 59
 Праля процесс 1. 284
 Прево
 реактив 1. 253
 реакция 1. 413

- Прегнандиол-3 (β), 11(α)-он-20, 3-ацетат из [3(β), 11(α)-оксигиохоланил] метилдифенилэтилена 2. 100
Принса реакция 1. 182, 217, 221, 350, 602
 Пробковая кислота из циклооктена 2. 246
 Пропаргилленин из пропаргилбромида 2. 234
 Пропей-1 из динизопропилсульфоксида 1. 113
n-Пропилбензол из бензилхлорида 1. 36
n-Пропилбромид из *n*-пропинола 1. 378
 Процилен
 из динизопропилсульфоксида 1. 115
 из циклопропана 1. 161
 из 1,2-эпителипропана 1. 117
 Пропилизопропилкарбинол из окиси изоамилена 1. 263
n-Пропил- β -нафтиловый эфир из *n*-пропилового спирта и β -нафтола 1. 350
n-Пропиловый спирт озонированием 1. 248
 Пропионитрил из ацетиленов 1. 190
 Пропин из ацетиленов натрия 1. 189, 190
 Пропиоловый альдегид из хромового ангидрида 2. 10
 3-Пропионилгептанон-2 из метил-*n*-аллилкетона 2. 166
 Пропионилфторид из пропионового ангидрида 2. 354
 Пропионовая кислота
 из нитралканов 2. 281
 из этилена 2. 274
 имид из амида пропионовой кислоты 2. 390
 третиловый эфир из бромистого третила 2. 300
 N-(α -фурил)амид 2. 426
 Пропионовый альдегид
 из *n*-пропилового спирта 2. 10
 из хлорангидрида пропионовой кислоты 2. 35
 из эфира тиоспирта 2. 35
 Пропионовый ангидрид
 из натриевой соли пропионовой кислоты 2. 368
 из пропионата ртути 2. 370
 из пропионовой кислоты 2. 364
 Пропофенон из хлористого бензила 2. 192
 Протокатехиновая кислота из 3-метокси-4-гидроксibenзальдегида 1. 289
 Псевдо-*гем*-бромкарбметоксид-[2,2]-парациклофан из карбметоксипарациклофана 1. 450
Пуммерера кетон 2. 206
 (N-Пурноилглицил)глицилглицин из 6-трихлорметилпурина 2. 395
 Путресцин, дихлоргидрат из дигидразида адипиновой кислоты 1. 566
 Резорцин из *m*-бензолсульфоната натрия 1. 281
Реймера — *Тимана* реакция 2. 6, 75, 77, 187
Рейсера соединения, получение 2. 34, 462
Реня никель 1. 231—233, 240—241, 276—277, 305, 307, 309
 для восстановительного алкилирования 1. 483
 для восстановления 1. 16, 18
 — гидразонов 1. 482
 — нитрилов 1. 477, 2. 41
 — хинонов 1. 305
 при гидрогенолизе 1. 490
 для десульфуризации 2. 116, 186
Ренне реакция 2. 273
Реформатского реакция 1. 263, 264, 2. 330, 336
Риттера реакция 1. 544, 2. 413
 Рвцинолевый ангидрид из рицинолевой кислоты 2. 367

Роземунда — Брауна реакция 2. 35
Ромберга — Бекланда реакция 1. 113.

Салициловый альдегид из салициловой кислоты 2. 46
Свинца тетраацетат как окислитель 2. 10
Себацил из себацина 2. 98
Себациновая кислота, этиловый эфир из диэтилового эфира себациновой кислоты 2. 227
Себацион из диметилового эфира себациновой кислоты 1. 239
Селена двуокись как окислитель 2. 10
о-Семидин из гидробензола 1. 570
Семикарбазон-3-нидоацетальдегид из нитрила 2. 43
Семикарбазоны, восстановление 1. 12
Семмлера — Вольфа реакция 1. 561.
Симони реакция 1. 395
Симмонса — Смита реакция 1. 77
Скатол из грамина 1. 19
Скраупа реакция 1. 545, 547
Смайла перегруппировка 1. 333, 576
Сольволиз 1. 281, 2. 363, 385
Соммле реакция 1. 514
Соммле — Хаузера реакция 1. 573, 2. 20
7,7'-Спироби (бицикло-[4,1,0]-гептан) из гем-дибромида 1. 80
Спирты
из алкенов 1. 212, 214, 216, 217, 218, 252
из альдегидов 1. 228
из аминов 1. 207, 208
из боранов и окиси углерода 1. 219
из бисульфата натрия 1. 267
из галогенпроизводных 1. 202
из α -диазокетонов 1. 205
из карбонильных соединений 1. 227, 234, 258, 263, 278—279
из кетиллов 1. 277
из кислородных соединений и гидридов металлов 1. 222, 231
из ксантатов 1. 206
из металлоорганических соединений 1. 246
окислением 1. 244
из олефинов 1. 247, 249
из простых эфиров 1. 279
из сложных эфиров 1. 201, 229, 240
из спиртов 1. 255, 275
из фенилуксусной кислоты 1. 277
из цианидов 1. 268
из циклических простых эфиров 1. 209, 220, 226
из эпокисей и оксэтанов 1. 262
Стеариновая кислота, нитрил из амида стеариновой кислоты 2. 447
Стеарилацетон из *трет*-бутилового эфира стеарилацетоуксусной кислоты 2. 164
Стефана реакция 1. 478, 2. 40
Стивенса реакция 2. 45
Стильбенхион из 4,4'-диоксистильбена 2. 305
Стирацитол из этил-1-тио- β -D-маннопиранозидтетраацетата 1. 241
Стирол- β -фенилэтикетон из ди-*трет*-бутилового эфира бензилмалоновой кислоты 2. 163
Спиро-[5,6]-додеканон-7 из 1,1'-дигидрокси-1,1'-бициклогексила 2. 150
Стеариновый альдегид из муравьинокислого марганца 2. 46

Стильбен
из бензилидентрифенилфосфорана и бензальдегида 1. 168
из бензоина 1. 130
из гидробензонна 1. 173
из β -диметиламинэтила 1. 117
из 2,2-дифенилэтанола 1. 89
из α -фенилкоричной кислоты 1. 170
d,l-мезо-Стильбенбромид из *цис*-стильбена 1. 409
Стирол
дибромид из стирила и диоксанбромид 1. 409
из коричневого альдегида 1. 77
из корнчной кислоты и хинолина 1. 170
из хлорметилсульфона 1. 113
окись из бензальдегида 1. 362
— из стирила и надбензойной кислоты 1. 365
Сульфирование фенолов 1. 312
Тейлакера перегруппировка 1. 560
Теломеризация тетрафторэтилена 1. 179
Терефталевая кислота из дикалийфталата 2. 258
Терефталевый альдегид
из *трет*-бутилового спирта 2. 30
из соли пиридиния 2. 15
 γ -Терпинен из α -терпинена 1. 157
Терпинолен из α -терпинола 1. 88
n-Терфенил
из нитробензола и бензола 1. 73
из *бис*-нитрозоацетил-1,4-фенилендиамина 1. 71
1,2,3,4-Тетраацетат-6-третил- β -D-глюкоза из глюкозы и хлористого третила 1. 345
Тетраацетилэтан из пентадиона-2,4 2. 178
N,N,N',N'-Тетрабензилметиленамина из дибензиламина 1. 526
 α,α,α' -Тетрабром-о-ксилол из о-ксилола 1. 432
1,2,3,5-Тетрабромид нафталина из нафталина и брома 1. 411
3,3',5,5'-Тетра-*трет*-бутилдифенохион из 2,6-ди-*трет*-бутил-4-бромфенол 2. 206
2,3',5',6-Тетра-*трет*-бутилиндифенол из 4-амино-2,6-ди-*трет*-бутилфенола 2. 209
3,3',5,5'-Тетра-*трет*-бутилстильбен-4,4'-хинон из 2,6-ди-*трет*-бутил-4-крезола 2. 206
2,3,4,5-Тетрагидро-1H-1-бензоазепин из N-метилпроизводного 1. 500
1,2,3,4-Тетрагидрокарбазол из фенилгидразина 1. 573
2,2,5,5-Тетрагидрометокси-2,5-дигидрофуран из фурана 1. 610
1,2,3,4-Тетрагидронафталин из 1-бром-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидронафталина 1. 433
1,2,9,10-Тетрагидронафталин из *цис*-дигидронафталина 1. 63
1,2,3,4-Тетрагидронафталин-2-уксусная кислота из 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-нафтилен-2-уксусной кислоты 1. 12
1,2,3,4-Тетрагидро-2-(3-оксипропил)-8-этоксихинолин из хинолина 1. 489
N-(2-Тетрагидропиранил)бензамид из 2,3-дигидропирана 2. 413
1,2,3,4-Тетрагидрофенантрен-9-альдегид из оксима 9-бензоил-1,2,3,4-тетрагидрофенантрена 2. 40
цис- Δ^3 -Тетрагидрофталевая кислота из *транс*-бутадиен-1-карбоновой кислоты 1. 145
цис- Δ^4 -Тетрагидрофталевая кислота, диэтиловый эфир из ангидрида 2. 292
цис- Δ^4 -Тетрагидрофталевый ангидрид из маленового ангидрида и бутадиена 1. 144
Тетрагидрофуран
из тетраметиленгликоля 1. 343
из хлоргидрина 1. 335

- 1,2,3,4-Тетрагидрохинолин из хинолина 1. 488, 490
 5,8,7,8-Тетрагидрохинолин из хинолина 1. 488
 Тетрадекафторгептанон-4 из этилового эфира гептафтормасляной кислоты 2. 191
 Тетрадецилцианид из пальмитофенона 2. 449
 Тетразол из 5-аминотетразола 1. 26
 Тетранодиоопентан из тетрабромиеопентана 1. 387
 Тетранодфталевый ангидрид из фталевого ангидрида 1. 460
 1,1,2,3-Тетракарбэтоксипропан по реакции Михаэля 2. 330
 α -Тетралиденмалоновая кислота, нитрил из α -тетралона 2. 443
 Тетралинигидроперекись из тетралина 1. 250
 α -Тетралол из гидроперекиси тетралина 1. 250
 α -Тетралон
 из бензола и γ -бутиролактона 2. 124
 из тетрагидронафталина 2. 103
 β -Тетралон из β -нафтола 2. 116
 Тетралон-2-енимин из тетралона-2 2. 180
 α -Тетралон- β -карбоновая кислота, этиловый эфир из α -тетралона 2. 324
 Тетраметилаллен из гидразона пиразолина 1. 199
 Тетраметилацеталь терефталевого диальдегида из альдегида 1. 591
 n -(2,3,5,6-Тетраметилбензоил)бензиламин, хлоргидрат из n -цианбензоилдуролы 1. 479
 N -(1,1,3,3-Тетраметилбутил)ацетамид из ацетонитрила 2. 413
 2,2,5,5-Тетраметилгексано-3 из транс-2,2,5,5-тетраметилгексена-3 1. 216
 Тетраметилсиднамин из пиразина 1. 489
 1,1,2,3-Тетраметилиден из бензола и 1,1-дибромтетраметилциклопропана 1. 51
 Тетраметиларабиноза из пентаметилглюконамида 2. 75
 Тетраметилкеталь n -бензохинона из диметилового эфира гидрохинона 1. 611
 1,2,3,4-Тетраметилиафталин из бутина-2 1. 83
 N,N,N',N' -Тетраметилкосамид из диметилформамида 2. 429
 Тетраметилциклобутандиол-1,3 из тетраметилциклобутандиола-1,3 1. 233
 Тетраметилциклобутандион-1,3 из диметилкетона 2. 169
 Тетраметилэтилен из 3,3-диметилбутанола-2 1. 88
 Тетраметилэтилсиднамин 1. 150
 3,3,6,6-Тетраметокснциклогексадиен-1,4 из 1,4-диметоксбензола 1. 366
 2,3,4,6-Тетраметил- d -глюкоза из глюкозы 1. 332
 1,1,4,4-Тетранитробутан из 1,4-динитробутана 2. 505
 Тетранитрометан из уксусного ангидрида 2. 478
 2,2',4,4'-Тетраоксбензофенон из β -резорциловой кислоты 2. 124
 1,4,5,8-Тетраоксинафталин из гидрохинона и янтарной кислоты 1. 318
 1,3,3,4-Тетрафенилазетидин-2 из дифенилкетена 2. 396
 1,1,4,4-Тетрафенилбутан из 1,1-дифенилэтилена 1. 40
 1,1,6,6-Тетрафенилгексапентен 1. 200
 1,1,2,2-Тетрафенилэтанол
 из бензофенона 1. 234
 из динатрийбензофенона 1. 278
 Тетрафенилэтилен
 из дифенилдиазометана 1. 119
 из дифенилдихлорметана 1. 98
 из 1,1,2,2-тетрафенилэтанола 1. 90
 из тетрафенилэтилсульфида 1. 117
 1,1,1,2-Тетрафтор-2-бромэтан из 1,1,1-трифтор-2,2-дибромэтана 1. 387
 β,γ,γ' -Тетрахлоркритоновая кислота метиловый эфир из диазкетона 2. 312
 Тетрахлорциклопентандион-1,2 из гексахлорциклопентадиена 2. 112
 3,4,5,6-Тетрахлорциклогексен из бензола и хлора 1. 411
 1,1,1,3-Тетрахлор-3-этоксипропан из α,α -аза-*bis*-изобутироинтрила 1. 417
 2,2,6,6-Тетра-(β -цианэтил)циклогексанон из циклогексана 2. 177
 Тетрацанэтилен 1. 142
 4,4,5,5-Тетрацианциклогексен-1 из тетрацианэтилена 2. 468

- Тетраэтилацеталь глутарового диальдегида из диоксима глутарового альдегида 1. 357
 Тетраэтилацеталь малонового альдегида из эфира ортомуравьиной кислоты 2. 55
 1,2,3,4-Тетраэтилбензол из 1,2,3,5-тетраэтилбензола 1. 57
 Тетролевая кислота из 3-метил-2-пиразолинона-5 1. 181
 Тиоацеталь из алкилтиосульфата 1. 12
 β,β -Тиодипропионовая кислота, диамид из кислоты и мочевины 2. 401
 Тиокарбанилдимидазол из имидазола 1. 173
 Тиокеталь из алкаидитиола 1. 16
 9-Тиоксантенуксусная кислота из тиоксангидрола 2. 276
 4,6-*bis*-(Тиометил)-*симм*-триазин-2-карбоновая кислота, альдегид из 2-диазо-метил-4,6-дихлор-*симм*-триазина 2. 47
 Тиофен-2'-карбоновая кислота, N -(2-пиридил)амид из 2-аминопиридина 2. 389
 Тиофенкарбоновая кислота, альдегид из тиофена 2. 51
 α -Тиофеновый альдегид из 2-хлорметилтиофена 2. 21
 Тиоциантрихлорид 1. 414
 Тиофеи-3-карбоновая кислота из альдегида 2. 241
 Тиффно перегруппировка 1. 209, 2. 68, 154
 Тищенко реакция 2. 96, 342
 β - N -Тозиламиноэтилметилэтер из β - N -тозиламиноэтилхлорида 1. 330
 N -Тозилглициловая кислота, метиловый эфир из N -тозилглицина 2. 299
 Тозилат скополина из 6,7-ди- n -тозилата телонида 1. 336
 α -Токоферилхион из α -токоферола 2. 207
 Толан
 из бензила 1. 183
 из бензолсульфонатного аниона триазола 1. 182
 из виниламина 1. 182
 из α -диметилстильбена 1. 184
 из нитрозооксазолидона 1. 181
 из 1,2,4,7-тетрафенилциклооктатетраена 1. 196
 n -Толилкарбинол из n -толуилового альдегида 1. 229
 n -Толилсульфонилмалоновая кислота, диэтиловый эфир из n -толилсульфонил-метилмагнийбромида 2. 335
 Толленса реакция 1. 274
 n - и o -Толуамид из n - и o -толуонитрила 2. 394
 m -Толуидин из толуола 1. 545
 n -Толуидин из бензосульфо- n -толуидина 1. 502
 o -Толуиловая кислота из o -толуонитрила 2. 229
 o -Толуиловый альдегид
 из бромистого o -ксилила и 2-нитропропана 2. 15
 из o -толуанлида 2. 40
 n -Толуиловый альдегид
 из n -бромтолуола 2. 86
 из галогенпроизводного 2. 23
 из толуола 2. 50
 диэтилацеталь 1. 606
 o -Толуонитрил
 из o -толуидина 2. 437
 из бензилмагнийбромида 2. 438
 Толуол из литийдиметилмеди 1. 36
 o -Толухинон из o -крезола 2. 204
 Торпа реакция 2. 146
 Торпа — Циглера конденсация 2. 441
 2',3',5'-Трибензоил-6-азауридин хлористый из диметилформамида 1. 382
 ω -Трибромацетофенон в реакциях галогенирования 1. 430
 2,4,6-Трибромбензойная кислота из m -аминобензойной кислоты 1. 25
 2,4,6-Трибромнитробензол из 2,4,6-триброманилина 2. 504
 1,2,3-Трибромпропан из бромистого аллила и брома 1. 411

- бис-(2,2,2-Трибромэтил)формаль из параформа и 2,2,2-трибромэтанола 1. 587
 2,4,6-Три-*трет*-бутилфенол из фенола и изобутилена 1. 311
 Три-*трет*-бутилкарбинол из ди-*трет*-бутилкетона 1. 262
 1,3,5-Три-*трет*-бутилбензол из *n*-ди-*трет*-бутилбензола 1. 50
 1,2,5-Три-*трет*-бутилбиккло-[2,2,1]-гексадиен-2,5 из 1,2,4-три-*трет*-бутил-бензола при облучении 1. 75
 Тридецилдиэтиламин из додецилмагнийхлорида 1. 520
цис- и *транс*-Тридецен-6 из три-*n*-гексилборана 1. 121
 2,4,6-Три(диметиламино)метилфенол из фенола и диметиламина 1. 528
 2,4,6-Триизопропилфенол из фенола и изопропилового спирта 1. 311
 Триизопропилуксусная кислота, метиловый эфир, гидролиз 2. 225
 2,4,6-Триодфенол из фенола 1. 451
 Триметилакриловая кислота из этилового эфира 2. 227
 Триметиламин из параформальдегида 1. 488
 2,3,5-Триметиламин из амида 1. 562
 3,4,5-Триметиланилин из амида 1. 562
 2-Триметилацетилпропандиол-1,3 1. 275
 2,4,6-Триметилбензальдегид
 из галогенпроизводного 2. 23
 из мезитилена 2. 49, 51
 из хлорангидрида кислоты 2. 37
 2,4,6-Триметилбензоин из мезитилглиоксала 1. 221
 2,4,6-Триметилбензойная кислота
 из броммезитилена 2. 256
 бутиловый эфир из натрсовой соли 2. 301
 хлорангидрид из мезитилена 2. 361
 — из 2,4,6-метилбензойной кислоты 2. 350
 1,2,4-Триметилбензол-1,2,4-¹⁴C из мезитилена-1,3,5-¹⁴C 1. 75
 1,1,2-Триметилбутен-3-ол-1 восстановительным присоединением 1. 240
 2,2,3-Триметилбутеналь-2 из спирта 2. 10
 3,5,5-Триметилгексанол из 2,4,4-триметилпентена 1. 219
 3,5,7-Триметил-1,3-дигидро-2Н-азепин из 2,4,6-триметилфенолята натрия 2. 417
 4,4,5-Триметил-1,3-диоксан из изопропилэтилена 1. 603
 1,2-Триметил-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин 1. 528
 2,3,3-Триметилиндолен из пропилметилкетона фенилгидразона 1. 573
 2,2,4-Триметил-3-кетовалериановая кислота из тетраметилциклобутандиона-1,3 2. 170
 Триметилосоний-2,4,6-тринитробензолсульфонат 1. 327
 7,7,10-Триметил-Δ-окталин из 7,7,10-триметил-Δ-окталона-2 1. 14
 4,4,6-Триметилуктен-5-ин-7-он-2 из ацетоуксусного эфира 1. 196
 Триметилуксусная кислота из пентаэритрита 2. 240
 1,1,1-Триметилэтан из пропионового альдегида 1. 274
 1,2,3-Триметилпирролидин из бромидной соли 1,3-диметил-2-бромметилпирролидина 1. 492
 2,2,3-Триметилпирролидон из этилкротоната 1. 532
 1-Триметилсилилгексен-1 из гексена-1 и триметилхлорсилана 1. 185
 Триметилуксусная кислота из β-*трет*-бутилакриловой кислоты 2. 266
 Триметилуксусная кислота
 нитрил из триметилуксусной кислоты 2. 454
 фениловый эфир из хлорангидрида триметилуксусной кислоты 2. 290
 Триметилуксусный альдегид из *n*-толуолсульфонилгидразида 2. 45
 2,3,5-Триметилфенол из 2,4,5-триметилфенола 1. 310
 2,3,6-Триметилфенол из 3-бромпсевдокумола 1. 284
 3,4,5-Триметилфенол из изофорона 1. 315
 2,3,7-Триметилфлуорен из 2-амино-4,5,2',4'-тетраметилбифенила 1. 70
 1,1,4-Триметилциклопентан из 1,1,4-триметилциклопентена-4 1. 28
 2,2,3-Триметилциклопентен-3, 1-ацетальдегид из окиси α-пинена 2. 153
 1,2,4-Триметоксибензол из 1,4-диметоксибензола 1. 336

- φ-(2,3,4-Триметоксибензоил)пропионовая кислота, метиловый эфир из триметилпирогаллола 2. 124
 Триметоксиметан как алкилирующий агент 1. 330
 γ-(3,4,5-Триметоксифенил)пропил хлористый из γ-(3,4,5-триметоксифенил)пропанола 1. 382
 2-(2',3',4'-Триметоксифенил)циклогексанон из 1-(2',3',4'-триметоксифенил)циклогексена 2. 100
 2,4,6-Тринитробензилхлорид из тринитротолуола 1. 432
 Тринитробензол из *m*-динитробензола 2. 484
 2,4,6-Тринитро-3-оксibenзойная кислота из бензойной кислоты 1. 313
 1,3,5-Тринитро-2,4,6-триэтилциклогексан из 1,3,5-тринитробензола 2. 501
 2,4,6-Тринитрофенол из бензола 1. 312
 1,4,6-Тринитротрицикло-[6,1,0,0^{2,4}]-нонен-5 из 1,3,5-тринитробензола 2. 508
 Три-2-норборнилборан из норборнена 1. 219
 Три-2-норборнилкарбинол из три-2-норборнилборана 1. 219
 Трioxиметилнитрометан из нитрометана 2. 497
 1,2,4-Триоксинафталин из 2-окси-1,4-нафтохинона 1. 306
 1,2,5-Триоксипентан из триацетата 1. 210
 Триптамин из 3-индолацетопитрила 1. 479
 Триптицен из антралиновой кислоты 1. 83, 144
d,l-Триптофан из 5-(3-индолилметил)гидантоина 2. 235
 Трифениламин из дифениламина 1. 506, 507
 Трифенилбензол из фенилацетилена 1. 83
 Трифенилен 1. 147
 из *o*-дифенилбензола 1. 72
 из *o*-терфенила 1. 59
 Трифенилкарбинол из бромбензола 1. 261
 2,3,5-Трифенил-5-кетовалериановая кислота, этиловый эфир из бензальацетофенона 2. 532
 Трифенилметан
 из бензальдегида и бензола 1. 49
 из трифенилметилхлорида и диглима 1. 18
 Трифенилметиловый эфир
 из спирта 1. 343
 из хлористого тритила 1. 345
 1,1,3-Трифенилпропанон из бромдibenзилкетона 2. 131
 α,α,β-Трифенилпропионовая кислота, нитрил из дифенилацетонитрила 2. 441
 β,β,β-Трифенилпропионовый альдегид из α-хлормеркуропропионового альдегида 2. 57
л-(Трифенилсилил)бензойная кислота из трифенил-(*п*-толил)силана 2. 248
л-(Трифенилсилил)бензальдегид из дибромиды 2. 65
 2,4,6-Трифенилфенол из 2,4,6-триодфенола 1. 311
 Трифенилфосфиндихлорид 1. 337
 Трифенилхлорметан из бензола 1. 423
 1,1,2-Трифенилэтандиол-1,2 из динатрийбензофенона 1. 278
 Трифенилэтилен из α,α,β-трифенилпропионитрила 2. 440
 α,α,α-Трифторацетон из α,α,α-трифторпиридина 2. 66
 1,1,1-Трифтор-3,4-диметилпентен-4-ол-2 1. 218
 1,1,2-Трифтор-1,4-дибром-2-хлордекан из октана-1 1. 417
 γ,γ,γ-Трифторкротоновая кислота из 1,1,1-трихлор-4,4,4-трифтор-3-нодбутака 2. 231
 Трифторметилвинилэтиловый эфир из трифторметилацетилена 2. 67
 2-(Трифторметил)-4-нитрофторбензол из 2-(трифторметил)-4-нитрохлорбензола 1. 386
 Трифторуксусная кислота
 хлорангидрид из диметилформаамида 2. 350
 из 2,2,2-трифтордихлорэтана 2. 359
 из трифторацетата натрия 2. 353

Трифторуксусный альдегид из этилового эфира трифторуксусной кислоты 2. 44
 1,1,1-Трифтор-3-фенилпропан из 1,1-дихлорэтилена 1. 422
 1,1,1-Трифтор-2-хлорэтан из α -хлорацетонитрила 1. 398
 1,1,1-Трифтор-4-циклогексилбутан из γ -циклогексилмасляной кислоты 1. 398
 Трихлорацетон из пентахлорпропена 2. 65
 α,β,β -Трихлораллилбромид из 3-хлор-2-бромпропена 1. 423
 β,β -Трихлораллилбромид из 3-трихлорпропена 1. 423
 1,1,1-Трихлор-3-бром-3-фенилпропан из стирола и трихлорметилбромид 1. 417, 418
 α,α,α -Трихлор-трет-бутиловый спирт из ацетона и хлороформа 1. 421
 Трихлоргидрат-1,2,3,5-тетрааминобензол, гидрат из амида викариновой кислоты 1. 474
 4,4,4-Трихлор-2,2-диметил-3-кетомасляная кислота, хлорангидрид из хлорангидрида трихлоруксусной кислоты 2. 362
 α,β,β -Трихлордифторпропионовая кислота из 1,1,4,4-тетрахлортетрафторбутена-1 2. 245
 Трихлорметан сульфохлорид в реакциях галогенирования 1. 430
 Трихлорметил-4,5-дифенил-1,3-диоксаль из бензоина и хлораля 1. 587
 1,1,1-Трихлор-2-*m*-нитрофенилэтан из *m*-нитроанилина 1. 418
 Трихлоруксусная кислота, 2,2,2-трихлорэтиловый эфир из хлораля 2. 343
 α,β,β -Три-(4-хлорфенил)пропионовая кислота, нитрил из три-(4-хлорфенил)карбинола 2. 473
 2,4,5-Трихлорфенол из метилового эфира и метилата натрия 1. 288
 из 1,2,4,5-тетрахлорбензола 1. 282
 Трихлорэтиловый спирт из хлораля 1. 228
 2-(β,β -Трихлорэтил)-4-хлорбензойная кислота из 2-трихлорэтил-4-хлортолуола 2. 248
транс-Трицикло-[5,3,0,0^{2,6}]-декан из ацетона и циклопентена 1. 74
 Трицикло-[4,2,2,0^{2,5}]-децен-7-тетракарбоновая-3,4,9,10 кислота, диагидрид из бензола и малеинового ангидрида 1. 147
 Трицикло-[6,2,2,0^{2,7}]-додекадион-3,9 из циклогексаиона 2. 183
экзо-Трицикло-[3,2,1,0^{2,4}]-октан из бицикло-[2,2,1]-гептена 1. 78
 Трицикло-[3,3,0,0^{2,6}]-октан из комплекса 1,5-циклогексадиена с полухлористой медью при облучении 1. 75
 Триэтилацетонитрил из дифенилацетонитрила 2. 440
 Тропинон по Гофману 2. 109

Уксусная кислота

из нитроалканов 2. 281
 бутиловый эфир из бромистого бутила 2. 300
 — — из бутиламина 2. 310
 — — из бутилового спирта 2. 294
 виниловый эфир из дивинилртути 2. 306
 изобутиловый эфир из надтрифторуксусной кислоты 2. 314
 о-метилбензиловый эфир из 2-метилбензилэтилдиметиламмонийбромид 2. 302
n-нитробензиловый эфир из *n*-нитробензилхлорида 2. 300
 этиловый эфир из α,α -дихлорэтилового эфира 2. 305
 Уксусный ангидрид из уксусной кислоты 2. 370
 Ульмана метод 1. 34, 37, 40
 реакция 1. 332, 358
 Ундецин-3 из ноина-1 1. 188
 Ундекановая кислота, альдегид из α -оксилауриновой кислоты 2. 90

Фаворского реакция 2. 279, 336

Фенантрен из стильбена 1. 72

Феинантрен-3-альдегид из анилида 2. 40
 4,5-Феинатрендиметанол из псевдоэтил-5-формил-4-феинатренкарбоксила 1. 234
 Феинантрол-9 пинаколиновой перегруппировкой 1. 316, 317
 9,10-Феинатрохион из феинатрена 2. 202
N-Феинтилоксамид из *N*-нитрозо-*N*-ацил-2-фенилэтиламин 2. 417
 Фенетол из фенола 1. 337
 2-Фенилазирин из фенилацетальдоксима 1. 539
 из стирола 1. 553
 D,L-Фенилаланин из уреяна 1. 497
 α -Фениламинонафталин из α -нафтиламина 1. 513
 2-Фениламинонафталин из β -нафтола и анилина 1. 512
 2-Фенил-1-аминопропан из α -метилстирола 1. 520
 2-Фенил-2-аминопропан по реакции Фриделя — Крафта 1. 545
 β -Фениламинопропионитрил из о-толил- β -циантила 1. 515
N-Фенилаитраниловая кислота из о-хлорбензойной кислоты 1. 507
 2-Фенил-9,10-аитрахион из о-(*p*-фенилбензил)бензойной кислоты 2. 214
 Фенилацетамид из ацетофенона 2. 409
 Фенилацетальдегид из гликоля стирола 2. 70
 из β -иод- α -оксиптилбензола 2. 70
 Фенилацетаминилоновый диальдегид из 2-бензилоксалол-4-альдегида 2. 61
 Фенилацетонитрил из *N*-бромфенилацетамида 2. 455
 α -Фенилацетонитрил из этилацетата и цианистого бензила 2. 167
 α -Фенилацетоуксусная кислота, этиловый эфир из α -фенилацетонитрила 2. 296
 3-Фенилацилпирдин из 3-метилпиридина 2. 167
n-Фенилбензальдегид из дифенила 2. 50
 Фенилбензиламины из *N*-бензилденанилина 1. 486
N-Фенилбензиламин из анилина и хлористого бензила 1. 505
 Фенилбензилкарбинол из фениллития и окиси стирола 1. 263
 α -Фенил- β -бензоилпропионовая кислота, нитрил из бензальацетофенона 2. 458
 1-Фенил-2-бензоилциклопропан из бензальацетофенона 1. 361
 1-Фенил-2-бензоилэтилен, окись из бензальацетофенона 1. 365
 Фенилбромэтин из фенилацетилена 1. 435
транс-1-Фенилбутадиев-1,3 из аддукта коричного альдегида и метилмагнийбромида 1. 89
 Фенил-трет-бутиловый эфир из бромбензола 1. 327, 358
 γ - и δ -Фенилвалериановая кислота из лактона 2. 273
 γ -Фенил- γ -валеролактон из α -метилстирола 2. 319
 Фенилвинилкетон из основания Маниха 2. 174
 3-Фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидроиндол из 2-(1-фенил-2-нитроэтил)циклогексана 1. 485
 Фенилгексен из аллилхлорида 1. 33
 3-Фенил-*транс*-гексен-3 из *трео*-2-фенил-1-этилбутилтозилата натрия 1. 105
 3-Фенилгексен-1-он-5 из циннамилового эфира ацетоуксусной кислоты 2. 184
 1-Фенилгептадиен-1,5 из 1-фенил-3-метилгептадиена-1,5 1. 158
 Фенилгептафторпропан из перфторидпропана 1. 34
 Фенилглицоль из перекиси стирола 1. 249
 Фенилглиоксаль из ацетата бензоилкарбинола 2. 66
 из ацетофенона 2. 25
 Фенилглиоксаль, диэтилацеталь из ацетофенона 1. 588
 Фенилглиоксалева кислота, метилполумеркаптал альдегида по перегруппировке Пуммера 2. 30
 1,1,1-Фенилдиметилгидразиний, кислый сульфат 1. 510
 α,α,α -Фенилдиметилуксусная кислота из α -бромизобутирофенона 2. 278
 4-Фенил-1,3-диоксан из стирола и формалина 1. 603
 2-Фенил-4-(дифенилметил)хиолин из карбинола 1. 15

- n*-Фенилендиамин из анилина 2. 204
 4,4'-Фенилендибутанон-2 из пентандиона-2,4 2. 177
α-Фенилзобутирофенон из 2-метил-1,1-дифенилпропандиола-1,2 2. 151
 2-Фенил-4-изопропенилхинолин из 2-фенил-4-(2-оксипропил)хинолина 1. 89
 Фенилизопропиламин из анилина 1. 485
β-Фенилизопропилметиламин из *N*-бензилден-*β*-фенилизопропиламина 1. 503
 2-Фенилдиол из *цис*-*о*-нитrostильбена 1. 553
 Фенилиодэтин из фенилацетилену 1. 435
α-Фенил-*β*-(*о*-карбоксифенил)гептен-2-овая кислота из дифенилацетилену 1. 150
 1-(1-Фенил-3-кетобутил)циклогександрон-1,3 из бензальацетона 2. 178
 Фенил-9-кетодегидроабетинол из фенилдегидроабетинолацетата 2. 104
 Фенилмалеиновый алгидрид из фенилсукциновой кислоты 2. 366
α-Фенилмасляная кислота из *γ*-кетокислоты 1. 10
γ-Фенилмасляная кислота из *γ*-бутиролактона 2. 272
 1-Фенил-2-метил-1-аминопропан по реакции Фриделя — Крафта 1. 545
 1-Фенил-5-метилгександрон-1,3-ол-5 из бромфенилацетилену 1. 194
 Фенилметилглицидная кислота, этиловый эфир из ацетофенону и этилового эфира хлоруксусной кислоты 1. 360
 3-Фенил-3-метилпропен из аллилбензола и диметилсульфоксида 1. 115
 2-Фенил-6-метил-8-хлорхинолин из *A*₂-2-хлор-4-метилфенила 1. 548
 22-Фенил-3-метокси-22-окси-*бис*-*Δ*⁸-норхолон из 3-тозилата 22-фенил-3,22-диокси-*бис*-*Δ*⁸-норхолону 1. 332
α-Фенилнафталин
 из 1-фенилдиамину 1. 64
 из *α*-хлорнафталину 1. 35
β-Фенилнафталин из *α*-хлорнафталину 1. 35
 Фенилнитрометан из ацетонитрила 2. 507
β-Фенил-*β*-оксипропионовая кислота, этиловый эфир из этилового эфира бромуксусной кислоты и бензальдегида 1. 264
ω-Фенилпентадекагептаеналь из смеси ненасыщенных альдегидов 2. 79.
 5-Фенилпентадиен-2,4-аль из диэтилацетата коричнеого альдегида 2. 56
 5-Фенилпентен-2 из бутадиену 1. 150
N-Фенилпиперидин
 из бромбензола 1. 509
 из *N*-хлорпиперидину 1. 509
 2-Фенилпиперидин из 2-фенил-1-гидроксипиперидину 1. 475
 Фенил-4-пиридиламин из фенил-4-пиридилового эфира 1. 516
 Фенил-2-пиридил-*β*-диметиламиноэтилкарбинол из фенил-2-пиридилкетону и *β*-диметиламиноэтилхлорида 1. 278
 Фенил-*α*-пиридилкарбинол из *α*-пикколиновой кислоты и бензальдегида 1. 279
 Фенилпировиноградная кислота
 из *α*-ацетаминокоричной кислоты 2. 145
 из этилового эфира *α*-метоксикоричной кислоты 2. 141
 Фенилпировиноградная кислота, этиловый эфир из этилового эфира глицидной кислоты 2. 153
 3-Фенилпропанол-1 из стирола и формальдегида 1. 217
 1-Фенилпропан-2,2,2-трикарбоновая кислота из этилового эфира бензилмалоновой кислоты 2. 335.
 Фенилпропаргильовый альдегид
 ацеталь из ацетата *α*-бромкоричного альдегида 1. 177
 диацеталь из альдегида и фенилацетилену 1. 602
цис-Фенилпропен-1 из *β*-оксифосфонамида 1. 115
 1-Фенилпропиламин из реактива Гриньяра 1. 538
 3-Фенилпропилметилсульфоксид 1. 112
 Фенилпропиловая кислота из фенилизотианату 1. 192
α-Фенилпропиловый спирт из пропиофенону 1. 233
γ-Фенилпропиловый спирт из этилового эфира гидрокоричной кислоты и фенола 1. 230

- Фенил-*n*-пропилсульфид из фенилаллилсульфида 1. 20
 Фенилпропин из 5-фенил-3-нитрозооксазолон-2 1. 181
β-Фенилпропиональ из аллилового спирта 2. 57
α-(*β*-Фенилпропионил)ацетофенон из дианиону бензоилацетону 2. 173
N-(*β*-Фенилпропионил)-*α*-бензоилацетамид из трикалиевой соли *N*-ацетил-*α*-бензоилацетамиду 2. 423
α-Фенилпропионовый альдегид 2. 71
 из этилового эфира фенилметилглицидной кислоты 2. 90
β-Фенилпропионовый альдегид из метилового эфира гидрокоричной кислоты 2. 44
 6-Фенил-*β*-резорциновая кислота из 5-бензоилпентадиону-2,4 1. 321
N-Фенилсукцинимид из янтарного ангидрида 2. 400
 1-Фенил-2-тозилоксиран по реакции Дарзана 1. 360
 4-Фенил-1,2,4-триазолиндион-3,5 как окислитель 2. 93
 Фенилтриметилацетилкарбинол из *трет*-бутилглиоксила 1. 221
 1-Фенилтриметил-1,3-диацетат из фенилциклопропана 2. 316
 Фенилуксусная кислота
 из *β*-фенилацетальдоксиму 2. 230
 из этилбензола 2. 248
 из этилового эфира фенилмалоновой кислоты 2. 227
 n-гептиловый эфир из фенилацетонитрила 2. 296
 этиловый эфир из фенилацетонитрила 2. 296
 Фенилуксусный альдегид из эфира бензилмалоновой кислоты 2. 74
 Фенилуксусный ангидрид
 из метоксинацетилену 2. 374
 из хлорагидрида фенилуксусной кислоты 2. 368, 369
 2-Фенил-5-(*ω*-фенацил)пирроколин из 2-фенилпирроколимметилития 2. 195
N-Фенил-*N'*-фенилбензамидин из дифенилдимиду 2. 426
 Фенил-2-фенилкетон из метил-*α*-фенилового эфира 2. 183
транс-2-Фенилциклопропанол из ацетата 1. 202
 Фенил-*β*-фенилэтилкетон из метилфенилкетону 2. 173
n-(*α*-Фенил)фенол из фенола 1. 308
m-Фенилфенол из *о*-фенилфенола 1. 311
 9-Фенилфлуорен-9-карбоновая кислота из 9-фенилфлуорену 2. 256
 Фенилхинолин из *N*-окиси хинолину 1. 541
 2-Фенил-2-хлорпропан из кумола 1. 432
 2-Фенилциклогексанон из 2-хлорциклогексанону 2. 196
 2-(Фенилциклогексил)уксусная кислота из бензола 2. 272
 2-Фенилциклогептанон
 из 1-окси-1-(фенилгидроксиметил)циклопентану 2. 150
 из циклогексанону 2. 157
 2-Фенилциклопентаон из 2-хлорциклопентанону 2. 196
цис-2-Фенилциклопропиламин из *цис*-кислоты 1. 566
α-Фенилэтиламин из *α*-метилбензиламина 1. 487
β-Фенилэтиламин
 из ацетонитрила 1. 477
 из фенилацетонитрила 1. 479
N-(*β*-Фенилэтил)анилин из анилина 1. 524
α-Фенилэтилацетат
 из соли уксуснокислого триметиламмону 2. 300
 из хлористого ацетилену 2. 346
N,N-Фенилэтилендинго из дегидроиндинго 1. 558
β-Фенилэтиловый спирт из бензола 1. 221
о-(*α*-Фенилэтил)фенол из фенола 1. 308
α-Фенилэтиловый эфир из диэтилкетата ацетофенону 1. 368
 Фенилэтилдиметиламин из бромфенилацетилену 1. 581
 Феноксазин из пирокатехину 1. 512
α-Феноксакрилофенон из *β*-диметиламино-*α*-феноксипропиофенону 1. 111

- 1-Феноксипутадиен из путадина 1. 136
 2-Фенокситетрагидропиран из дигидропирана 1. 598
Фенол
 из анизол 1. 291
 из бензойной кислоты 1. 298, 299
 из бензола 1. 295
 из бромбензола 1. 284
 из бромциклоэпокси 1. 301
 из *трет*-бутила и фенилмагнийбромида 1. 289
 из *п*-крезола 1. 299
 из кумола 1. 300
 из нитробензола и фениллития 1. 297
 из хлорбензола 1. 284
 из *п*-хлортолуола 1. 281
Фенолы
 из аллиларноловых эфиров 1. 322
 из аренов 1. 295, 317
 из арилкарбоновых кислот 1. 298
 из ароматических аминов 1. 285
 из ароматических эфиров 1. 307
 из галогенпроизводных 1. 281
 из карбонильных соединений 1. 300, 319
 из металлоорганических соединений 1. 297
 из ненасыщенных дикетонов 1. 306
 из нитробензолов 1. 303
 из простых эфиров 1. 288, 289
 из солей арилсульфокислот 1. 281
 из солей диазония 1. 291
 из фенилгидроксиламинов 1. 313
 из фенолов 1. 302, 304, 308, 312
 из фуранов 1. 324
 из хинонов восстановлением 1. 305
 из циклических гликолей 1. 316
 из циклических кетонов 1. 301
 из циклодиенов 1. 314
 Ферментация биологическая 1. 228
 Фиксация азота 1. 492
Финкельштейна реакция 1. 384
Фитеналь из бромистого фтила 2. 15
Фишера синтез 1. 545, 572
 Флавсперон из *о*-метилфлавсперона 1. 290
 Флороацетофенон из флороглюцина 2. 126
 Флороглюцин из 2,4,5-тринитробензойной кислоты 1. 287
 Флуорантен из 6, 7, 10, 20-тетрагидрофлуорантена 1. 64
 9-Флуоренкарбоновая кислота из флуорена 2. 250
 Флуоресцин из фталевого ангидрида 1. 350
 Формилдезоксибензонин из окиси *транс*-халькона 2. 73
 N-Формил- α,α -диметил- β -фениламин из α,α -диметил- β -фенилового спирта 2. 413
 Формилирования реакция 2. 51
 N-Формил-N-метиламиноуксусная кислота, диметиламид из диметилформамида 2. 429
цис-2-Формилокси-1-оксинидан из индена 1. 255
 N-Формилпарааналларин из N-метилпарааналларина 2. 407
м-Формилстирол из *м*-бромстирола 2. 87
 5-Формилфенантрин-4-карбоновая кислота из пирена и озона 2. 18, 46
 4-Формилфеноксиуксусная кислота, этиловый эфир из этилпирикарбоната 2. 301

- Фосфоран из фосфонийбромида 1. 166
Фриделя — Крафта реакция 1. 44, 212, 220, 310, 317, 349, 421, 545, 2. 5, 49, 121, 131, 174, 218, 270, 272, 410, 470
 катализаторы 1. 408
Фридмана метод 1. 382
Фриса перегруппировка 2. 126
 3-Фталанилиденфталид из фталида 2. 324
о-Фталевая кислота, хлорангидрид из фталевого ангидрида 2. 354
о-Фталевый альдегид из *о*-ксилола 2. 65
 Фталилглицин, хлорангидрид из фталилглицина 2. 352
 Фталиловый спирт из этилового эфира фталевой кислоты 1. 230
 Фталимид из фталевого ангидрида 2. 391
 Фталимидацетофенон из фталимида калия 2. 423
 β -Фталимидопропионовая кислота, нитрил из фталимида и акрилонитрила 2. 425
 Фталимидоуксусная кислота, нитрил из нодметилата N-диметиламинометилфталимида 2. 436
 α -Фталимидо- α,α,β -этантрикарбоновая кислота, триэтиловый эфир из диэтилфталимидамалоната натрия 2. 423
 N-Фталоилглицин
 из фенацилового эфира N-фталоилглициновой кислоты 2. 227
 из глицина 2. 423
 Фталоновая кислота из 2-ацетилбензойной кислоты 2. 249
п-Фторацетанилид из ацетил-*п*-фенилдиамин 1. 393
 7-Фторгептин-1 из литийацетилена 1. 188
 10-Фторкаприновая кислота из спирта 2. 240
 4-Фтор-2-нитробензойная кислота из 4-фтор-2-нитротолуола 2. 248
 2-Фтор-2-нитропропан из 2-нитропропана 1. 439
Фумаровая кислота
 амид из диэтилового эфира фумаровой кислоты 2. 392
 хлорангидрид из малеинового ангидрида 2. 354
 Фурил из фурина 2. 98
 Фурилакриловая кислота из фурфуrolа 2. 261
 α -2-Фурилолпропионовая кислота, метиловый эфир из метилового эфира фуранкарбоновой кислоты 2. 324
 Фурфурлацетат из фурилового спирта 2. 287
 Фурфурол, диацетат из уксусного ангидрида и фурфуrolа 2. 295

Хайши реакция 2. 123
Халлера — Бауэра реакция 2. 427
Хаммика синтез 1. 236
Харриса — Хауэра метод 1. 319
 Хинальдегид, N-окись из N-окиси хинальдина 2. 25
Хиндсберга реакция 1. 501
Хиндикера реакция 1. 395, 397
 Хинидин из хининона 1. 228
 Хинин из хининона 1. 228
 Хининон из хинина 2. 96
 4-Хинолилметанол из хинолин-4-альдегида 1. 229
 Хинолин из глицерина, анилина и нитробензола 1. 549
 Хинолин-8-альдегид из 8-метилхинолина 2. 25
Хиноны
 из ариламинов или фенолов 2. 203
 из *о*-арилбензойных кислот 2. 213
 из ароматических *о*-дальдегидов 2. 216, 217
 из 1,4-диоксиафталин-3-карбоксальдегидов 2. 217

Хиноны

- из *о*- и *п*-замещенных диоксибензолов 2. 206
- окислением 2. 201
- из углеводов 2. 201
- из фенолов 2. 205, 215
- Хлорамфениколстеариновый эфир из хлорамфеникола 2. 286
- Хлоранил из фенола 2. 204
- п*-Хлоранилин из нитрометана 1. 568
- 3-(*о*-Хлоранилино)пропионитрил из *о*-хлоранилина 1. 534
- Хлораниловая кислота из хлорапила 1. 285
- Хлорацетальдегид, дибутилацеталь из диметилацетата хлорацетальдегида 1. 593
- п*-Хлорацетанилид из нитробензола 1. 473
- 1,4-*бис*-(Хлорацетил)бензол из 1,4-диацетилбензола 1. 438
- 2-Хлорацетилпиррол из *N,N*-диэтилхлорацетамида 2. 130
- о*-Хлор- α -бензилкоричная кислота из (бензилкарбэтоксиметилен)трифенилфосфорана 2. 263
- α -Хлорбензилметилэвый эфир из диметилацетата бензальдегида 1. 352
- п*-Хлорбензиловый спирт из кетона 1. 233
- из этилового эфира *п*-хлорбензойной кислоты 1. 225
- п*-Хлорбензальдегид из нодметилата 6-метил-3-*п*-толил-3,4-дигидрохиназолина 2. 87
- из нитрила 2. 42
- 4-Хлорбензоилацетальдегид, натриевая соль из 4-хлорацетофеона и метилформата 2. 77
- о*-Хлорбензойная кислота из *о*-хлортолуола 2. 247
- о*-Хлорбензойная кислота хлорангидрид из гидразида *о*-хлорбензойной кислоты 2. 359
- из *о*-хлорбензальдегида 2. 358
- п*-Хлорбензойная кислота, ангидрид из хлорангидрида 2. 367
- п*-Хлорбензонитрил из нитрила азотфалеовой кислоты 2. 453
- из *п*-хлорбензальдегида 2. 475
- 1-Хлорбензотриазол в окислении 2. 10
- 4-Хлор-3-броманилин из *п*-хлоранилина 1. 454
- 1-Хлор-1-бром-2-нитроэтан из бромвинила и хлористого нитрила 2. 487
- 2-Хлорбутадиен 1. 141
- γ -Хлорбутирилхлорид из γ -бутиролактона 2. 353
- 2-Хлор-5-*н*-гексилкарбониламино-1,3,4-тиадиазол из сульфенилхлорида 1. 397
- трео*-Хлоргидрин из *транс*-*N,N*-диэтил-3-фенилглицидамида 1. 424
- из *цис*-глицидамида 1. 424
- из *цис*-стильбена 1. 424
- эритро*-Хлоргидрин из *транс*-*N,N*-диэтил-3-фенилглицидамида 1. 424
- из *транс*-стильбена 1. 424
- Хлоргидрин стирола из стирола 1. 415
- 4'-Хлордезоксибензоин из бензонитрила 2. 198
- о*-Хлордифенилметан из *о*-хлорфенилбензолацетилена 2. 143
- Хлор-2-диформметилхинолин из 4-хлор-2-трибромметилхинолина 1. 465
- 3-Хлор-2,6-диметилацетанилид из 2,6-диметилацетанилида 1. 454
- 1-Хлор-3,3-диметилбутан из хлористого *трет*-бутила 1. 423
- Хлор-3,6-диметилпипразин из 2,5-диметилпипразина 1. 457
- 6-Хлор-2,4-динитрофенилуксусная кислота из ацетоацетилового эфира 2. 265
- п*-Хлорфенил из перекиси *бис*-*п*-хлорбензоила 1. 72
- из *п*-хлоранилина и пентилнитрита 1. 70
- α -Хлордиэтиловый эфир из диэтилового эфира 1. 436

- 1-Хлор-2-иодэтин из *трис*-(β -хлорэтил)фосфита 1. 379
- α -Хлоркротилацетат из кротонового альдегида 2. 295
- α -Хлормеркурпропионовый альдегид из 1-пропионилацетата 2. 57
- γ -Хлор- β -метилаллилбензол из 1,3-дихлор-2-метилпропена 1. 422
- о*- и *п*-Хлор-*N*-метиланилин из *N*-метиланилина 1. 453
- 1-Хлор-4-метилбицикло-[2,2,2]-октан из 1-метокси-4-метилбицикло-[2,2,2]-октана 1. 390
- бис*-(Хлорметил)дуrol из дуrolа 1. 462
- 2-Хлорметил-5-карбэтоксифуран из этилового эфира фуран-2-карбоновой кислоты 1. 462
- 1-Хлорметилнафталин из нафталина 1. 462
- 3-Хлорметил-5-нитросалицилальдегид из 5-нитросалицилальдегида 1. 462
- 8-Хлор-6-метил-2-фенилхинолин из 2-хлор-4-метиланилина 1. 550
- 4-Хлор-3-метилфенол из *м*-крезола 1. 452
- 2-Хлорметилхинолин из 2-метилхинолина 1. 430
- Хлорметил- β -хлоризопропиловый эфир из (ди- β -хлоризопропил)формальдегида 1. 352
- 2-Хлор-2-метилциклогексанон из 2-метилциклогексанона 1. 438
- 1-Хлорнафталин из 1-бромнафталина 1. 386
- из α -нафталинкарбоновой кислоты 1. 398
- 2-Хлорнафталин из индена 1. 419
- N*- β -Хлорнеогексилкарбоновая кислота, этиловый эфир из *трет*-бутилэтилена 1. 413
- п*-Хлорнитробензол из хлорбензола 2. 484
- Хлорнитрометан из ацетилена 2. 478
- 2-Хлор-1-нитропропан из пропена и хлористого нитрила 2. 486, 487
- α -Хлор- β -нитропропионовая кислота, нитрил из цианэтилена и хлористого нитрила 2. 486
- 2-Хлор-3-нитропропионовая кислота, метиловый эфир из метилакрилата и хлористого нитрила 2. 487
- α -Хлор- β -нитростирол из фенилацетилена 2. 486
- 2-Хлор-6-нитрогимол из 6-хлортимолола 2. 485
- 3-Хлор-8-нитрохинолин из 8-нитрохинолина 1. 457
- 1-Хлорноркамфан из норкамфордихлорида 1. 465
- цис*- и *транс*-7-Хлорноркаран из циклогексена 1. 420
- 5-Хлорпентадиол-1,2 из 1,2-эпокси-5-хлорпентана 1. 210
- 2-Хлорпентанон-2 из лактона 2. 139
- 4-Хлор-2-пиколлиновая кислота, хлоргидрат из хлоргидрата α -пиколлиновой кислоты 1. 458
- 8-Хлор-6-(2-пиперидино-1-оксэтил)-2-фенилхинолин 1. 211
- 1-Хлорпропан из пропена 1. 406
- 2-Хлорпропан из пропена 1. 406
- β -Хлорпропилдиэтиламин из циклической иминосоли 1. 506
- γ -Хлорпропилацеталь кротонового альдегида из кротонового альдегида 1. 589
- β -Хлорпропионитрил из акрилонитрила 1. 407
- β -Хлорпропионовая кислота из акролеина 2. 240
- из хлорангидрида тримстилена 2. 240
- β -Хлорпропионовая кислота, хлорангидрид из β -пропиолактона 2. 352
- 2-(3-Хлорпропокси)тетрагидропирин из дигидропирана 1. 598
- Хлорспиропентан из спиропентана 1. 431
- транс*-*п*-Хлорстильбен, окись из *транс*-*п*-хлорстильбена 1. 356
- 3-Хлортетрафторпирин из пиридина 1. 456
- Хлортиоциан 1. 414
- 1-Хлор-2-*п*-толил-2-метилпропан из толуола и 2-металлилхлорида 1. 423
- п*-Хлортолуол из *п*-толуидина 1. 393
- 4-Хлор-2-трибромметилхинолин из 4-хлор-2-метилхинолина 1. 430

- (2-Хлор-1,1,2-трифторэтил)этиловый эфир из трифторэтилена 1. 365
 Хлоруксусная кислота, виниловый эфир из монохлоруксусной кислоты 2. 316
 Хлорфторуксусная кислота, этиловый эфир из 2-хлор-1,1,2-трифторэтилового эфира 2. 305
м-Хлорфенилацетилен из дигидразона *м*-хлорбензила 1. 183
 1-Хлор-1-фенилацетон из фенилацетона 1. 438
 1,1-*бис*-(*п*-Хлорфенилацетонитрил) из 1,1-*бис*-(*п*-хлорфенил)-ацетамида 2. 447
α-Хлор-*α*-фенилацетофенон из бензоина 1. 382
 4-Хлор-*α*-фенилацетофенон из пропониотрила 2. 186
 1-*п*-Хлорфенилдигидрохинон из ди-*N*-окиси дигидрохинина 1. 540
d,l-транс-1-*п*-Хлорфенил-1,2-дифенилэтилен из *d,l-α-п*-хлорфенил-1,2-дифенил-2-аминоэтанола 1. 338
 2-*п*-Хлорфенил-6,8-дихлор-7-хлоральдегид из 2-*п*-хлорфенил-6,8-дихлор-7-бромметилхлорида 2. 14
п-Хлорфенил-*м*-нитробензолсульфонат из хлорбензола *м*-нитробензолсульфокислоты 1. 296
α-Хлорфенилуксусная кислота, этиловый эфир из фенилуксусной кислоты 1. 440
α-(4-Хлорфенил)-*γ*-фенилацетонитрил из 4-хлорфенилацетонитрила 2. 442
β-п-Хлорфенил-*β*-хлорацролеин из диметилформамида 2. 53
N-п-Хлорфенил-*N-п*-хлорбензилацетамид из *N-п*-хлорбензилиден-*п*-хлоранилина 2. 406
α-Хлор-*α*-хлортио-*β*-фенилпропионовая кислота, хлорангидрид из *β*-фенилпропионовой кислоты 2. 348
 2-(*м*-Хлорфенил)этиламин из *м*-хлоргидрокориновой кислоты 1. 569
 4-Хлорфеноксиацетамид из 4-хлорфеноксикетена 2. 396
 4-Хлорфеноксикетен из хлорангидрида 4-хлорфенилуксусной кислоты 2. 382
о-Хлорфенол из фенола 1. 451
 Хлорферроцен из ферроценилкарбоновой кислоты 1. 444
 4-Хлорфталмид из 4-хлорфталимида 2. 390
 3-Хлорфталевый ангидрид из 3-нитрофталевого ангидрида 1. 460
 3-Хлор-4-фторацетофенон из *о*-хлорфторбензола 2. 124
 Хлорциклобутан из циклобутанкарбоновой кислоты 1. 397
 2-Хлорциклогексанол из мочевины, хлора и циклогексана 1. 414
 2-Хлорциклопентальдегид из циклогентанона 2. 53
 3-Хлорциклопентен из циклопентадиена 1. 407
 8-Хлор-6-эпоксиэтил-2-фенилхинолин из 8-хлор-2-фенилхинолини-6-карбоксальдегида 1. 362
N-(2-Хлорэтиланилин), солянокислый из хлоргидрата 2-анилинэтанола 1. 378
β-Хлорэтилбензол из бензола 1. 462
 Хлорэтиленкарбонат из этиленкарбоната 1. 441
бис-Хлорэтиленовый эфир из параформальдегида 1. 352
α-Хлорэтиловый эфир из этилового спирта 1. 352
α-Хлорэтилфенилсульфид из этилфенилсульфида 1. 436
 2'-Хлор-3-этокс-4-метоксибензоин из смеси *о*-хлор- и 3-этокс-4-метоксибензальдегидов 1. 237
Хюгера реакция 2. 125
 Холааль-24 из холаанола-24 2. 11
 Холестандиол-3 β , 5 α -он-6 из холестерантриола-3 β , 5 α , 5 β 2. 94
 Δ^3 -Холестенон-4 α -он-3-ацетат из Δ^3 -холестенона-3 2. 346
 Холестанол-6 α из Δ^5 -холестена 1. 216
 Холестанол-3 β -он-6-ацетат из 6-нитрохолестерилацетата 2. 116
 Холестанон
 из холестеранола 2. 95
 из дигидрохолестерина 2. 94
 Холестанон-3-диол-5 α , 6 β из 3-этилендиокси-5,6-эпоксихолестана 1. 210
 Холестен-2 из гидразингидрата 1. 130
 Δ^4 -Холестенон-3 из холестерина 2. 96
 Δ^4 -Холестенон из Δ^4 -холестенона-3 1. 158

- Холестенон из дегидрохолестерина 2. 97
 Холестанон-4 из 4-ацетоксихолестанона-3 2. 119
 Хризен из хризен-3,6-хинона 1. 24
 Хромовый ангидрид в окислении 2. 10
Хуанг — *Минлона* реакция 1. 12
Хьюгера реакция 1. 554
Цейзеля реакция 1. 388
 Перийаммонийнитрат в окислении 2. 9
N-Циан-2-азабицикло-[3,2,1]-октадиен-3,6 из бицикло-[2,2,1]-гептадиена-2,5 2. 466
 3-Циан-1-амино-4-бутиламиноантрахинон из 1-амино-2-карбокси-4-бутиламиноантрахинона 2. 260
 9-Цианантрацен из антрацена 2. 471
 Цианацетамид из этилового эфира циануксусной кислоты 2. 392
 9-Циан-9,9'-бифлуорен из 9-бромфлуорена 2. 433
N-Циан-2-(4-бромбутил)-3-метилпиперидии из лупинана 2. 466
β-Цианвалериановая кислота из 4,5-тетраметилеоксазона 2. 475
цис- и *транс*-9-Циандекалон-2 из $\Delta^{1,9}$ -2-окталона 2. 458
N-Циан-2,2-диметилазиридин из цианазида 2. 466
 4-Циан-4-(3',4'-диметоксифенил)циклогексанон из 2-карбметокси-4-циан-4-(3',4'-диметоксифенил)циклогексанона 2. 147
 1-Цианнзохинолин из 1-циан-2-бензоил-1,2-дигидроизохинолина 2. 464
 Цианметилимидазол из солянокислого гистидина 2. 474
α-Циан- β -метилпентен-2-овая кислота из метилэтилкетона 2. 330
транс-4,5-*бис*-(Цианметил)циклогексан из дитозилата и цианистого натрия 2. 435
 5-Циан-4-окси-3-амино-2-метилгексадиен-2,4-овая кислота, γ -лактон из 2,5-диметил-*п*-хинона 2. 450
α-(β -Цианэтил)изомасляный альдегид по реакции Михаэля 2. 81
 Циклобутанон из калиевой соли нитроциклобутана 2. 109
 3-Цианпиперидин из пиридина 2. 435
 4-Цианпиперидин из пиридина 2. 463
 2-Циантиофен из альдегида тиофен-2-карбоновой кислоты 2. 452
 9-Цианофенантрен из 9-бромфенантрена 2. 434
 2-Циан-5-фенилциклооктен-1-иламин из 1,7-дициан-4-фенилгептана 2. 442
 4-Цианфлуорен из амида флуорен-4-карбоновой кислоты 2. 447
 3-Цианхинолин из 3-бромхинолина 2. 434
 3 α -Циан-5- α -холестан из тозилата 2. 435
 5 α -Цианхолестанон из холестенона 2. 458
 2 β -Цианэтил-2-карбэтоксидициклогексанон из 2-карбэтоксидициклогексанона 2. 469
Циглера — *Натта* катализаторы 1. 55, 85, 133
 Циклоалканы см. Алканы
 Циклоалкены см. Алкены
 Циклобутан из циклобутилбромиды 1. 32
 Циклобутан-1,1-дикарбоновая кислота
 диэтиловый эфир из малонового эфира 2. 333
 этиловый эфир из малонового эфира 2. 335
 Циклобутанол из циклобутанона 1. 225
 Циклогексадиен
 из 1,2-дибромциклогексана 1. 90
 из 3-хлорциклогексана 1. 95
транс-Циклогександиол-1,2
 из *транс*-1,2-дибромциклогексана 1. 204
 из циклогексана 1. 254
транс-Циклогександиол-1,4 из циклогексанона-3 1. 216
 Циклогександион-1,4 из диэтилового эфира янтарной кислоты 2. 147

- Циклогександион-1,2
 монофенилгидразон из циклогексанола 2. 105
 из этилового эфира циклогексанон-2-карбоновой кислоты 2. 105
- Циклогексанкарбонилхлорид из циклогексана 2. 271
- Циклогексанкарбоновая кислота
 из 2-хлорциклогептанола 2. 280
 альдегид из N,N-диметиламида циклогексанкарбоновой кислоты 2. 39
 амид из гидразида циклогексанкарбоновой кислоты 2. 405
 хлорангидрид из циклогексана 2. 361
- Циклогексанол из циклогексиламина 1. 208
- Циклогексанон-3 из анизола 2. 117
- Циклогексанон
 из анизола 2. 117
 из окиси циклогексана 2. 153
 из циклогексена 2. 99
 ацетат из кетона и уксусного ангидрида 2. 292
 диметилкеталь из циклогексанола 1. 591
- Циклогексен из циклогексанола 1. 89
- Циклогексен-1-диол-3,6, диацетат из циклогексена и уксусного ангидрида 1. 251
- Циклогексен-2-илкарбоновая кислота из альдегида 2. 239
- Δ^2 -Циклогексенилкарбоновая кислота из циклогексена 2. 257
- Циклогексен-1-ол-3, ацетат из циклогексена и уксусного ангидрида 1. 251
- Δ^2 -Циклогексенон из циклогексена 2. 104
- Циклогексен-2-он из 3-карбоксикциклогексанола 2. 161
- Циклогексиламин из циклогексанола 1. 488
- Циклогексилбензол из бензола и циклогексена 1. 49
- Циклогексилбромид из циклогексанола 1. 379
- Циклогексилглиоксальная кислота, этиловый эфир из этилового эфира циклогексилуксусной кислоты 2. 104
- Циклогексилдидецианоуксусная кислота из циклогексанола 2. 261, 330
- Циклогексилдидециклогексан из *цис*-пиро-[5,1,5,1]-тетрадекандиона-7,14 при облучении 1. 173
- Циклогексилнзопропиловый эфир из циклогексилкетала 1. 369
- Циклогексилниодид
 из пирокатехина 1. 378
 из циклогексанола 1. 379
- Циклогексилкарбинол из циклогексилхлорида 1. 261
- Циклогексилметилкарбинол из циклогексен-3-илметилкетона 1. 233
- Циклогексилметилкетон из циклогексина 2. 132
- N-Циклогексил-2-метил-3-нитропиперидин из N-этилдидециклогексиламина 2. 501
- Циклогексилнитрат из циклогексана 2. 477
- 2-Циклогексилоксиэтанол из 1,4-диоксаспиродекана 1. 368
- 4-Циклогексил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин из енамина 1. 485
- α -Циклогексилуксусная кислота из бромуксусной кислоты 2. 276
- α -Циклогексилфенилацетонитрил из фенилацетонитрила 2. 441
- α -2-Циклогексилфенол из фенола 1. 311
- Циклогексилформамид из циклогексиламина 2. 391
- 1-Циклогексилциклогексен из 1-бром-1-циклогексилциклогексана 1. 95
- Циклогептанон
 из 1-(аминометил)циклогексанола 2. 154
 из циклогексанола 1. 267, 2. 155, 157
- Циклогептатриен
 из диазометана 1. 79
 из норкарадиена 1. 162
- β -Циклогеранилвиниловый эфир из β -циклогераниола 1. 347
- Циклодегидратация 1. 52
- Циклодекано-1-он-6 из декалина 1. 245

- Циклодекано-1-он-6 из себаиина 2. 119
- Циклодецил из дигидразона циклодекандиона-1,2 1. 183
- транс*, *транс*-Циклодекандиен-1,5 из 1,12-дибромдекандиона-2,10 1. 154
- Циклодекатриен-1,5,9 1. 134
- Циклодекадиен-1,2 из 9,9-дибромбицикло-[6,1,0]-нонана 1. 99
- Циклооктадиен-1,5
 из бутадиена 1. 149
 из циклооктадиена-1,3 1. 160
- Циклооктадиен-1,3 из циклооктадиена-1,5 1. 157, 160
- цис*-Циклооктандиол-1,4 из окиси *цис*-циклооктена 1. 210
- Циклооктанон из циклооктанола 2. 94
- цис*- и *транс*-Циклооктен из N,N,N-триметилциклооктиламмонийбромиды 1. 109
- транс*-Циклооктен-2-он из *цис*-циклооктен-2-она 1. 159
- Циклооктилдиметиламин из циклооктанола 1. 488
- Циклопентадецин-4-он-1 из бицикло-[10,3,0]- $\Delta^{1,12}$ -пентадецена-13 1. 183
- Циклопентадиен-9,10-диметилантрацен 1. 141
- цис*-Циклопентандиол-1,3 из циклопентадиена 1. 216
- Циклопентанон
 из адипиновой кислоты 2. 161
 из циклопентена и цианзида 2. 110
 из циклопентендиола-3,4 2. 151
- Циклопентанон-2-щавелевая кислота из этилового эфира 2. 227
- Циклопентен
 из бифенила 1. 106
 из бицикло-[2,1,0]-пентана 1. 162
 из енамина 1. 132
- Δ^3 -Циклопентенилуксусная кислота из дегидроноркамфары 2. 268
- Циклопентен-1-карбоновая кислота, альдегид из *транс*-циклогександиола-1,2 2. 19
- Циклопентилацетальдегид из циклопентилвинилового эфира 2. 89
- α -Циклопентилбензилхлорид из N- α -циклопентилбензилбензамина 1. 394
- β -Циклопентилглутаровая кислота из β -циклопентилглутаронитрила 2. 394
- α -Циклопентилмалениновый ангидрид 1. 141
- 3-Циклопентилциклопентен-1 из циклопентилмагнийбромиды 1. 154
- α -Циклопентилантрацен-1-ангидрид 1. 141
- Циклоприсоединение 1. 371
- Циклопропан
 восстановление 1. 27
 из дибензиламина 1. 69
 из 1,3-дихлорпропана 1. 34
 из триметилдидибромиды 1. 34
- Циклопропанкарбоновая кислота, альдегид из дегидрофурана 2. 88
- Циклопропанон из диазометана 2. 188
- Циклопропилбензол из 1,3-дибром-1-фенилпропана 1. 34
- Циклопропилкарбоновая кислота, фторангидрид из γ -хлорбутирилхлорида 2. 355
- Циклотридекадиен-1,2 из тартрата 1. 99
- Циклотридекано-1-он из аллена 2. 142
- α -Циклодигераниол из α -циклодигераниола 2. 12
- n-Цимол из лимонена 1. 63
- Циннамил бромистый из циннамила 1. 433
- α -Циннамилкоричная кислота из фосфорана и бензальдегида 2. 263
- Цитраконовая кислота из ангидрида 2. 223
- Цитронеллаль из 2,4-динитрофенилгидразона цитронеллала 2. 60

Черняка — Айнгорна реакция 1. 527

Чугаева реакция 1. 105, 111.

Шарплеза процесс 1. 202

Шварца реагент 1. 385

Шимана реакция 1. 391

Шмидта

перегруппировка 1. 560

реакция 1. 568, 2. 417, 449

Шоттена — Баумана реакция 2. 289

Штаудингера — Пфенингера реакция отщепления 1. 114

Штоббе реакция 2. 326

Штреккера реакция 2. 229, 260

Эвгенол-5-альдегид из эвгенола 2. 54

О-Эвгенол из этилового эфира гваякола 1. 323

Эйго метод 1. 456

Элаидиновая кислота из оленовой кислоты 1. 159

Элиминирование 1. 86, 114, 197, 184

гем 1. 97

до кетенов 2. 381

до нитрилов 2. 444

до нитросоединений 2. 485

стереоспецифичное 1. 101

транс 1. 96, 108

цис 1. 103

Эльбиса реакция 1. 51

Эммерта синтез 1. 236

Энантиантарная кислота

этиловый эфир из альдегида энантовой кислоты 2. 169

из этилового эфира янтарной кислоты 2. 334

н-Энантовая кислота из альдегида 2. 241

Энантовая кислота

амид из энантовой кислоты и мочевины 2. 400

ангидрид из энантовой кислоты 2. 367

3,6-Эндоксо-1,2,3,4-тетрагидрофталевый ангидрид из малеинового ангидрида и фурана 1. 371

2,3-Эпоксисквалена из сквалена 1. 334

3,4-Эпоксибутен-1 из 1-хлорбутен-3-ола-2 1. 335

Эпоксиметанциклопента из метилсульфинилкарбаниона 1. 361

12 α ,15-Эпокси-12-нор-13 β -метил-11 β ,14 α -абистана из γ -лактона дигидроабетиновой кислоты 1. 370

3,4-Эпоксидиклооктен из 1,3-циклооктадиена 1. 365

Этарда

реакция окисления 2. 24

реактив 2. 102

Этерификация реакция 2. 283

Этил- β -аминокроноат из этилового эфира уксусной кислоты 1. 534

Н-Этилацетамид из уксусной кислоты и N,N'-диэтилмочевины 2. 400

Этилацетат из метилоксокарбонийгексафтораимоната 2. 290

1-Этил-2-(N-бензиламинометил)пирролидин из 1-этил-3-хлорпиперидина 1. 507

Н-Этил- α -бромацетамид из бромистого бромацетила 2. 389

Этилбензол

из бензола и этилбромиды 1. 51

из втор-бутилбензола 1. 47

из β -фенилпропионового альдегида 1. 76

Этил-н-бутилацеталь ацетальальдегида из винил-н-бутилового эфира 1. 598

α -Этил- α -бутилглутаровая кислота, диметиловый эфир из хлорангидрида моно-эфира 2. 290

Этилбутилкетон из α -диметиламинобутиронитрила 2. 186

Этилвиниловый эфир из н-бутилвинилового эфира 1. 347

2-Этилгексанол из н-бутилового спирта 1. 276

Этилен-бис-ацетамид из ацетальдегида 2. 424

Этиленбромгидрин из окиси этилена 1. 424

Этилендибромид из серебряной соли β -бромпропионовой кислоты и брома 1. 397

Этилена окись из этиленхлоргидрида 1. 336

3,20-Этилендиокси-11 β ,17 α -диоки- Δ^8 -прегнен, 16 β ,21-эпокись из 21-ацетокси-3,20-бис-этилдокси-16 α -метансульфоиллокси- Δ^8 -прегнендиола-11 β ,17 α 1. 336

Этиленмин из β -аминоэтилсульфокислоты 1. 511

Этиленкарбонат как алкилирующий агент 1. 330

Этиленкеталь дицианкетена из тетрацианэтилена 1. 604

Этиленсульфат как алкилирующий агент 1. 330

2-Этилендицикло-[2,2,1]-гептан из 2-винилцикло-[2,2,1]-гептана 1. 157

Этилендиэтановая кислота, диэтиловый эфир из диэтилового эфира 3-нитробу-тан-1,2-дикарбоновой кислоты 2. 499

2-Этилкапроновая кислота, нитрил из амида 2-этилкапроновой кислоты 2. 447

Этилметакрилат из этилового эфира α -этоксизомасляной кислоты 1. 117

транс-цис-6-Этил-10-метилдодекадиен-5,9-оп-2 1. 104

2-Этил-2-метилюдолин из 1-азидо-2-(2-метилбутил)бензола 1. 553

Этил- β -метокси-цис-кротонат из метилортоформата 1. 332

Н-Этил-2-нафтиламин из 2-нафтиламина 1. 485

Этиловый спирт из этилена 1. 212

Этиловый эфир 4-этил-2-метил-3-оксиктановой кислоты из 2-этилгексанола и

этилового эфира α -бромпропионовой кислоты 1. 264

α -Этил- γ -оксимасляная кислота из α -этилбутиролактона 2. 298

2-(1-Этил-1-пентил)-1,3-диоксолан из 2-этил-3-пропилакролеина 1. 587

Н-Этилпиперидин из пиперидина 1. 524

Н-Этилпропаргиламин из 2-хлор-3-этиламинпропена-1 1. 178

α -Этил- β -пропилакролеин из масляного альдегида 2. 80

Этилпропиловый эфир из пропанола-1 1. 332

цис- и транс- β -Этилстирол из бензилдентрифенилфосфорана и пропионового

альдегида 1. 166

Н-Этил-м-толуидин из м-толуидина 1. 477, 507

1-Этил-N-трифторацетил-1-карбоксиглутамат из дипиклогексиламмониевой соли

1-этил-N-трифторацетил-1-карбоэтокси-L-глутамата 2. 353

Этилфенилкетон

из (α -гексанонлэтилен)трифенилфосфина 2. 199

из метил- α -фенилвинилового эфира 2. 183

Этил-бис-(3-фенилпропин-2-ил)амин из фенилацетилен и параформальдегида

1. 528

о-Этилформанилид из о-этиланилина 2. 399

Н-Этилфталимид из N-этилфаламида 2. 388

Этил-2-фурилкетон из фурфуrolа 2. 157

Н-Этил-п-хлоранилин из N-этил-п-хлорформанилида 1. 518

2-Этилциклогексаон из α -бромциклогексанола 2. 176

4-Этилциклогексанон из 4-этилциклогексанола 2. 94

Этилциклогексилкетон из N,N-диметилциклогексанкарбоксиамида 2. 194

Этил-2,3-эпоксипропанат из этилового эфира кротоновой кислоты 1. 365

о-Этиляблочная кислота, диальдегид из 2,3,5-триэтокситетрагидрофурана 2. 64

2-Этил-транс-декалол-2 из трет-амилата калия и транс-декалона-2 1.

191

Этиохоланол-3 α -дион-11,17 из прегнандиол-3 α ,17 α -диона-11,20 2. 107

9-Этокси-9-аминометил-1,2,3,4,4 α -цис-9 α -цис-гексагидрофлуорен из 1,2,3,4-те-

трагидро-4 α -Н-флуорен-9-илового эфира 2. 155

п-Этоксизбензойная кислота из нитрата п-карбоксибензолдиазония 1. 346

β -Этоксидиэтилацеталь гидрокоричного альдегида из этилацетата бензальдегида

1. 599

- Этоксиметиленмалоновая кислота, этиловый эфир 1. 351
 β-Этокси-α-метилкротоновая кислота, этиловый эфир из β-хлорпроизводного 1. 356
 2-Этокси-4-нитробензальдегид из 2-этокси-4-нитротолуола 2. 24
 1-Этоксипропанол-2 из окиси пропилена 1. 348
 α-Этоксипропионовая кислота из хлорциана 2. 472
 1-Этокси-2-триформметилэтилен из триформметилацетилен 1. 356
 4-Этокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин из основания Шиффа 1. 557
 n-(α-Этокси-β-хлорэтил)хлорбензол из диэтилового хлорацетата 1. 338
 3-Этоксидициклогексанон-2 из дегидрорезорцина 1. 350
 1-Этоксидиэтилацетат из *трет*-бутилового эфира иадуксусной кислоты 1. 608
 Эфиры карбоновых кислот
 из алкил- и ацилгалогенидов 2. 532
 алкилированием сложных эфиров 2. 318, 321
 из аминов 2. 302, 310
 восстановлением альдегидов, окислением простых эфиров и метиларенов 2. 344
 из α, α-дигалогензамещенных простых эфиров 2. 305
 из диэтилового эфира янтарной кислоты 2. 326
 из диэфиров 2. 326
 карбоксилированием окиси углерода 2. 316
 из карбоновых кислот, из хлорангидридов кислот 2. 288, 290, 305
 из кетонов, ацеталей кетонов и изоцианатов 2. 292
 из лактонов и спиртов 2. 297
 из нитрилов 2. 295
 окислением карбонильных соединений 2. 312, 328
 перегруппировкой диазокетон 2. 312
 расщеплением галоформов 2. 337
 расщеплением карбонильных соединений 2. 336
 расщеплением простых эфиров 2. 317
 из сложных эфиров 2. 296, 298, 330
 из солей 2. 299, 300, 307, 302
 Эфиры простые
 из алкенов и алкинов 1. 354
 из альдегидов 1. 351, 370
 из ароматических галогенпроизводных 1. 332, 356
 из ацеталей и олефинов 1. 350, 352, 362
 из галогенгидринов 1. 334
 из галогенпроизводных 1. 326, 343
 из дегидрофуранов 1. 362
 из динатриевых производных бензофенона 1. 339
 из енолов и спиртов 1. 348
 из карбонильных соединений 1. 360
 из олефинов 1. 364
 из реактивов Гриньяра 1. 338
 из эфиров 1. 330, 346, 347, 369
 из спиртов или фенолов 1. 337, 342
 циклоприсоединением 1. 371
 Якобсона реакция 1. 56
 Янтарная кислота
 из фосфорана 2. 263
 динитрил из акрилонитрила 2. 458
 монометиловый эфир из янтарного ангидрида 2. 292
 хлорангидрид из малеинового ангидрида 2. 354
 Янтарный альдегид, оксим из пиррола 2. 60
 Янтарный ангидрид из янтарной кислоты 2. 367

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 10. Альдегиды	3
А. Окисление	5
1. Из первичных спиртов	7
2. Дегидрирование первичных спиртов	11
3. Из первичных спиртов и <i>трет</i> -бутилата алюминия (реакция Оппенауэра)	12
4. Из 1,3-диоксанов	12
5. Из бензиловых (или аллиловых) спиртов и галогенпроизводных при их взаимодействии с кислородными соединениями азота	13
6. Из этиленовых соединений через их озониды и другие реакции подобного типа	15
7. Из гликолей	18
8. Из альдоз (разложение)	20
9. Из галогенметилпроизводных и гексаметилентетрамина (реакция Соммле)	20
10. Из галогенпроизводных и смешанных окислителей (диметилсульфоксид, пероксид- <i>трет</i> -бутилат калия, бихромат натрия или окись триметиламина)	22
11. Из метиларенов	23
12. Из метиларенов и хлористого хрома (реакция окисления Этарда)	24
13. Из гетероциклов, содержащих метильные группы, и двуокиси селена	24
14. Из метилкетон 2 или альдегидов, содержащих метиленовую группу, и двуокиси селена	25
15. Нитрозированием метилкетон 2 или аренов	26
16. При окислении эфиров до перекисных соединений	27
17. Окислительное расщепление фенолкарбинола	28
18. Из нитроалканов, натриевой соли (реакция Нефа) и других окислительно-восстановительных систем	28
19. Из β-кетосульфоксидов (перегруппировка Пуммерера)	30
20. Из карбоновых кислот или их ангидридов	31
Б. Восстановление	34
1. Из хлорангидридов кислот через соединения Рейсера	34
2. Из хлорангидридов кислот через эфиры тиоспиртов	35
3. Из хлорангидридов кислот (реакции Розенмунда и Брауна)	35
4. Из нитрилов, амидов, ацилпиразолов или имидазолов	37
5. Из амидов кислот через соответствующий имидохлорид и анил (реакция Зонна — Мюллера)	39
6. Из нитрилов через имидохлориды и анилы (реакция Стефена)	40
7. Из нитрилов, никеля Ренея и восстанавливающих агентов	41

8. Из производных нитрилов (имидоэфиров, имидазолинов, семикарбазидов и гидразидов)	42
9. Из сложных эфиров, лактонов или ортоэфиров	43
10. Из сложных эфиров через ациларилсульфонилгидразиды (реакции Мак-Фадена и Стивенса)	45
11. Из кислот	46
12. Из диазоалканов	46
В. Реакции Фриделя — Крафтса	49
1. Из аренов, цианида цинка и хлористого водорода (реакция Гаттермана)	49
2. Из аренов, окиси углерода и хлористого водорода (реакция Гаттермана — Коха)	50
3. Из аренов и фтористого формила	50
4. Из аренов и дихлорметилалкиловых эфиров	51
5. Из фенолов и этилового эфира ортомуравьиной кислоты с последующим гидролизом (реакция формилирования)	51
6. Из аренов или олефинов и формамидов (реакция Вильсмейера)	52
7. Из N,N-дизамещенных анилинов или фенолов и производных формальдегида с последующим окислением	53
8. Из этиленовых соединений гидроформилированием (оксопроцесс)	54
9. Из простых виниловых эфиров и ацеталей (или ортоэфиров)	55
10. Из виниловых эфиров через хлормеркуральдегид или через продукты присоединения алкилгалладия	56
11. Из солей диазония и формальдоксима	57
Г. Гидролиз или гидратация	59
1. Из 2,4-динитрофенилгидразонов альдегидов	60
2. Из пятичленных гетероциклов	60
3. Из шестичленных гетероциклов	61
4. Из gem-дигалогенпроизводных	64
5. Из галогензамещенных сложных метиловых эфиров и других соединений родственных типов	66
6. Гидратация некоторых ацетиленов	66
Д. Перегруппировки при катализе кислотами	68
1. Из пинаконов	68
2. Из ненасыщенных спиртов	71
3. Из оксидов этилена	72
4. Из α -оксиацетофенонов	73
5. Из дигидразидов	74
Е. Реакции конденсации	75
1. Формилирование этилформиатом (реакция Кляйзена)	76
2. Конденсация Реймера — Тимана	77
3. Альдольная конденсация и аналогичные ей конденсации Манниха и Михаэля	78
4. Алкилирование альдегидов, в основном через енамины	82
5. Из бутадиенов и аминов	84
Ж. Методы, основанные на реакциях металлоорганических соединений	85
3. Реакции, идущие с образованием цикла, и реакции декарбонирования	87
1. Перегруппировка аллилвинилового эфира и другие избирательные пиролизные реакции	88
2. Перегруппировка β -оксифенолов	89
3. Из α -кето- и α -оксикислот	89
Глава 11. Кетоны	92
А. Окисление	92
1. Из вторичных спиртов	92

2. Из вторичных спиртов и трет-бутилата алюминия (реакция Оптенауэра)	95
3. Из вторичных спиртов дегидрированием	96
4. Из ацилоинов или бензоинов	97
5. Из олефинов через озонид и родственные реакции	98
6. Из соединений, содержащих метиленовые группы	101
7. Из углеводородов, содержащих третичные углеродные атомы, через гидроперекиси	105
8. Из гликолей	107
9. Из нитроалканов, натриевой соли (реакция Нефа) и при помощи других внутренних окислительно-восстановительных систем	107
10. Из алкенов посредством гидроборирования	110
11. Из алкенов с цианазидом	110
12. Из карбоновых кислот или ангидридов кислот	111
13. Из аминов	111
14. Из галогензамещенных	112
15. Из эпокисей	112
Б. Восстановление	115
1. Из нитроалкенов	115
2. Из фенолов	116
3. Из фенолов или эфиров фенолов (реакция восстановления Берча)	116
4. Из фуранов	118
5. Из α -дикетонов и α -кетоспиртов	118
6. Из ненасыщенных кетонов	119
7. Из хлорангидридов кислот	120
В. Реакция Фриделя — Крафтса и подобные реакции ацилирования	121
1. Из ароматических или гетероциклических соединений и ацилирующих агентов	123
2. Из фенолов и нитрилов (реакция Хоеша)	125
3. Из сложных эфиров фенолов (перегруппировка Фриса)	126
4. Из ароматических или гетероциклических соединений и бифункциональных ацилирующих агентов	128
5. Из аренов и N-замещенных амидов	129
6. Из аренов и ненасыщенных кетонов и α -галогензамещенных кетонов	130
7. Из ненасыщенных соединений и ацилирующих агентов	131
8. Из виниловых эфиров через соответствующие хлормеркуркетоны	136
9. Из альдоксимов и солей диазония	136
Г. Реакции гидролиза или гидратации	139
1. Из гетероциклов	139
2. Из gem-дигалогензамещенных	140
3. Из винилгалогенидов, простых эфиров и аминов	141
4. Из ацетиленовых углеводородов и алленов	142
5. Из производных кетонов	144
6. Из β -кетозэфиров (реакция с ацетоуксусным эфиром)	145
7. Из β -оксизэфиров, ацетиленовых спиртов и нитросоединений	147
Д. Перегруппировки	149
1. Из пинаконов	149
2. Из аллиловых спиртов	151
3. Из производных окиси этилена	151
4. Из аминспиртов (или диаминов)	154
5. Из альдегидов или кетонов (реакция гомологизации)	155
6. Из альдегидов или кетонов	157
Е. Реакции ацилирования	159

1. Из кислот (реакция декарбоксилирования)	160
2. Из сложных эфиров (реакции Кляйзена и Дикмана)	162
3. Из малонового и ацетоуксусного эфиров и β -дикетонов	162
4. Из кетонов или енаминов	164
5. Из нитрилов, диазоалканов и 2(или 4)-алкилпроизводных пиридинов или хинолинов	166
6. Из диметилсульфоксида, диметилсульфона или N,N-диметилметансульфамида	167
7. Из альдегидов и олефинов или диацетила и циклогексана	168
8. Из некоторых кетонов	169
Ж. Реакции алкилирования	171
1. Из кетонов	172
2. Из енаминов	178
3. Из ненасыщенных карбонильных соединений и карбалионов (реакция Михаэля)	181
4. Реакции, протекающие в результате аллильных перегруппировок	183
5. Из альдегидов или их производных	184
6. Из некоторых амидов	186
7. Из фенолов	187
8. Из кетена и диазометана	187
3. Реакции с металлоорганическими соединениями	189
1. Из сложных эфиров, лактонов и полифункциональных кетонов	190
2. Из хлорангидридов и ангидридов кислот	191
3. Из нитрилов	193
4. Из амидов и имидазолидов	194
5. Из галогенкетон	195
6. Из ненасыщенных кетонов	196
7. Из производных кислот и алкилиденфосфоранов (реакция Виттига)	197
Глава 12. Хиноны и их производные	201
А. Окисление	201
1. Из углеводов	201
2. Из ариламинов или фенолов	203
3. Из фенолов (окислительное сочетание)	205
4. Из <i>o</i> - или <i>p</i> -замещенных диоксибензолов, диаминобензолов и аналогичных соединений	206
5. Из <i>o</i> -хинонов	210
Б. Электрофильные реакции	213
1. Из <i>o</i> -ароилбензойных кислот	213
2. Из фенолов и азотистой кислоты	215
В. Реакции конденсации	216
1. Из ароматических <i>o</i> -диальдегидов и пиклогександиона-1,4	216
2. Из ароматических <i>o</i> -диальдегидов и глиоксала	217
3. Из 1,4-диоксинафталин-3-альдегидов	217
Глава 13. Карбоновые кислоты	220
А. Гидролиз	220
1. Из галогенангидридов или ангидридов кислот	221
2. Из сложных эфиров	223
3. Из амидов	227
4. Из нитрилов	228
5. Из альдоксимов	229
6. Из тригалогензамещенных	230
7. Из дигалогенпроизводных и подобных соединений	231
8. Из α -этинилкарбинолов	232
9. Из диэтилмалонового эфира	233
10. Из гидантоинов	234

Б. Окисление	237
1. Из спиртов или карбонильных соединений	237
2. Из перекисей карбонильных соединений	241
3. Из карбонильных соединений действием щелочи (реакция Канниццаро)	242
4. Из бензолов при действии щелочи (бензиловая перегруппировка)	242
5. Из циклических кетонов и некоторых фенолов при фотохимическом окислении	242
6. Из алкенов	243
7. Из алкенов и алкинов через озонид	246
8. Из алкиларенов, гетероциклов или фенолов	247
9. Из замещенных фуранов	248
10. Из арилметилкетон	249
11. Из α -кетокислот	249
12. Из метилкетон	250
В. Карбоксилирование и карбоксиметилирование металлоорганических соединений	255
1. Карбоксилирование	255
2. Карбоксиметилирование	257
3. Карбоксилирование солей фенолов (реакция Кольбе)	258
4. Перегруппировка солей дикарбоновых кислот (реакция Хенкеля)	259
Г. Конденсация	260
1. Из ароматических альдегидов и ангидридов (реакция Перкина)	260
2. Из ароматических альдегидов и малоновой кислоты (реакция Дибнера)	261
3. Из илидов (реакция Виттига)	262
4. Из кетонов через енамин и морфолид (реакция карбоксиэтирования)	263
Д. Щелочное расщепление	264
1. Из β -кетозэфиров (синтезы с ацетоуксусным эфиром)	264
2. Из ненасыщенных кислот (реакция Варентраппа)	265
3. Из кетонов	266
Е. Замещение и присоединение (главным образом электрофильные реакции)	269
1. Из ароматических соединений при ацилировании или карбоксилировании (реакция Фриделя — Крафтса)	270
2. Из ароматических соединений путем алкилирования (реакция Фриделя — Крафтса)	272
3. Гидрокарбоксилирование олефинов и ацетиленов (реакция Релле)	273
4. Из спиртов, алкенов, алкилгалогенидов или сложных эфиров и смеси муравьиной и серной кислот или 1,1-дихлорэтилена в присутствии смеси трехфтористого бора и серной кислоты (реакция Коха — Хаафа)	274
5. Из третичных насыщенных углеводородов, муравьиной кислоты, <i>трет</i> -бутилового спирта и серной кислоты	275
6. Из ксантгидролов и малоновой кислоты	276
7. Из алкенов и α -галогензамещенных карбоновых кислот	276
Ж. Перегруппировки	277
1. Из хлорангидридов кислот через диазокетоны (перегруппировка Арндта — Эйстерта и Вольфа)	277
2. Из циклических α -галогензамещенных кетонов (реакция Фаворского)	279
3. Из оксимов (перегруппировка Бекмана второго рода)	281
4. Из первичных нитросоединений	281

Глава 14. Эфиры карбоновых кислот	282
А. Сольволиз	282
1. Из карбоновых кислот (реакция этерификации)	283
2. Из хлорангидридов кислот	288
3. Из ангидридов кислот	290
4. Из кетенов, ацеталей кетенов и изоцианатов	292
5. <i>gem</i> -Диэфиры или α -хлорзамещенные эфиры из карбонильных соединений	294
6. Из нитрилов	295
7. Из сложных эфиров и спиртов (реакция переэтерификации)	296
8. Из лактонов и спиртов (реакция переэтерификации)	297
9. Из сложных эфиров и кислот (реакция переэтерификации)	298
10. Из солей при взаимодействии с алкилгалогенидами	299
11. Из солей или кислот и других алкилирующих агентов	300
12. Из медных солей	301
13. Из тетраалкиламмониевых солей	302
14. Из амидов	302
15. Из тригалогензамещенных	304
16. Из α, α -дигалогензамещенных простых эфиров	305
17. Из карбоновых кислот и дивинилртути	305
Б. Реакции электрофильного типа	310
1. Из аминов	310
2. Алкилирование кислот диазоалканами и олефинов диазоэфирами	311
3. Перегруппировка диазокетонов (перегруппировка Арндта — Эйстерта и Вольфа)	312
4. Окисление карбонильных соединений надкислотой (реакция Байера — Виллигера)	312
5. Присоединение карбоновых кислот к алкенам или алкинам	314
6. Карбальдокислирование оксью углерода в присутствии основания	316
7. Расщепление простых эфиров	317
8. Алкилирование сложных эфиров и другие аналогичные процессы	318
В. Нуклеофильные реакции	321
1. Из сложных эфиров и других соединений, содержащих активный водород, при конденсации со сложными эфирами (реакция Кляйзена)	321
2. Из диэфиров (реакция Дикмана)	325
3. Из диэтилового эфира янтарной кислоты и карбонильных соединений (реакция Штоббе)	326
4. Из карбонильных соединений и сложных эфиров (альдольная конденсация, реакция Кнёвенагеля или Дебнера)	328
5. Из сложных эфиров и ненасыщенных сложных эфиров (реакция Михаэля)	330
6. Из алкил- или ацилгалогенидов при их взаимодействии со сложными эфирами	332
7. Из реактивов Гриньяра и эфиров угольной кислоты	335
8. Реакции Реформатского, Дарзана и Фаворского	336
9. Расщепление карбонильных соединений	336
10. Расщепление тригалогензамещенных кетенов (галоформов)	337
11. Расщепление замещенных малоновых эфиров	338
Г. Реакции окислительного и восстановительного типа	341
1. Внутримолекулярное окисление — восстановление альдегидов (реакция Тищенко)	342
2. Окисление первичных спиртов с последующей этерификацией	343
3. Окисление простых эфиров	344

4. Окисление метиларенов до ангидридов кислот	344
5. Электролиз солей моноэфиров дикарбоновых кислот	345
6. Ацилосилирование	345
7. Восстановительное ацилирование карбонильных соединений	346
Глава 15. Галогенангидриды	347
А. Обменные реакции	348
1. Из карбоновых кислот и неорганических галогенидов	348
2. Из карбоновых кислот и галогенангидридов или алифатических α, α -дигалогенэфиров	351
3. Из сложных эфиров или солей	352
4. Из ангидридов кислот	353
5. Из галогенангидридов (обмен галогена)	354
6. Из N-ацилимидазолов	355
7. Из 1,1,1-тригалогенпроизводных	356
Б. Окисление	357
1. Из альдегидов	358
2. Из пергалогенпроизводных	358
3. Из гидразидов кислот	359
4. Из эфиров тиоловых кислот	359
В. Галогенкарбонилирование	360
1. С помощью оксалилхлорида или оксалилбромид	360
2. С помощью окиси углерода и источника хлора	361
Г. Из кетенов	362
Глава 16. Ангидриды карбоновых кислот	363
А. Сольволиз	363
1. Из карбоновых кислот	363
2. Из карбоновых кислот или ангидридов и ацилирующих агентов и подобные реакции	364
3. Из солей карбоновых кислот и ацилирующих агентов	367
4. Из хлорангидридов и уксусного ангидрида	368
5. Из карбоновых кислот и кетенов	369
6. Из ртутных солей карбоновых кислот и фосфина	370
Б. Окисление	372
1. Из аценафенов	372
2. Из α -дикетенов и α -хинонов	372
3. Из альдегидов	373
В. Электрофильные реакции	374
1. Из карбоновых кислот и метоксиацетилена	374
2. Получение ангидридов кислот по реакции оксо-синтеза	375
Г. Циклоприсоединение	375
Глава 17. Кетены и димеры кетенов	376
А. Пиролиз или разложение	376
1. Из кислот, ангидридов, кетенов и сложных эфиров	376
2. Из производных малоновой кислоты	377
3. Из кетогидазонов или диазокетенов	378
4. Деполимеризацией дикетенов	379
5. Из хлорангидридов	379
Б. Элиминирование	381
1. Из галогенангидридов α -галогензамещенных кислот	381
2. Из хлорангидридов	381
Глава 18. Амиды и имиды карбоновых кислот	384
А. Сольволиз	384
1. Из карбоновых кислот и их аммонийных солей	384
2. Из хлорангидридов	388
3. Из ангидридов кислот	389
4. Из сложных эфиров, лактонов или фталидов	390
5. Из нитрилов	393

6. Из кетонитрилов	394
7. Из 1,1,1-тригалогензамещенных	395
8. Из кетенов, diketенов или карбодинмидов	395
9. Из тиоамидов	396
10. Из тиоловых кислот	397
11. Из амидов	398
12. Из ацилазидов	399
13. Из изотиоцианатов или изотиоцианатов и веществ, из которых они получаются	400
14. Из изотиоанидов	401
В. Восстановление	404
1. Из гидроксамовых кислот	404
2. Из моно- и диацетилгидразидов и подобных соединений	405
3. Из оснований Шиффа (восстановительное ацилирование)	405
В. Окисление	406
1. Из третичных аминов	406
2. Из кетонов (реакция Вильгердта)	407
3. Из тригалогенакролеинов	409
Г. Синтезы электрофильного типа	410
1. Из углеводов и хлорангидридов карбаминовых кислот (реакция Фриделя — Крафтса)	410
2. Из углеводов и фенилизотиоцианатов	411
3. Из амидопронзводных альдегидов	411
4. Из алкенов и нитрилов (реакция Риттера)	413
5. Из оксидов (перегруппировка Бекмана) и подобных соединений	414
6. Из карбонильных соединений и азотоводородной кислоты или из алкенов (реакция Шмидта)	417
7. Из карбоновых кислот или арилалкилкетенов и нитрозилсерной кислоты	419
8. Из карбонил металлов	420
Д. Синтезы нуклеофильного типа	421
1. Из амидов или имидов алкилированием	421
2. Из амидов или имидов оксидалкилированием	423
3. Из имидов или аминов и алкенов с электроноакцепторными заместителями	424
4. Из изотиоцианатов и подобных соединений присоединением реактивов Гриньяра или карбанионов	426
5. Из кетонов расщеплением амидом натрия (реакция Халлера — Бауэра)	427
Е. Свободнорадикальные реакции	428
Ж. Циклоприсоединение	430
Глава 19. Нитрилы (цианиды)	431
А. Обменные реакции	431
1. Из галогенидов	431
2. Из сложных эфиров (сульфатов или сульфонов)	434
3. Из сульфонов металлов	435
4. Из четвертичных солей и некоторых третичных аминов	436
5. Из солей диазония (реакция Зандмейера)	437
6. Из анионов и соединений дициана или самого дициана	437
Б. Нуклеофильные реакции	439
1. Из нитрилов алкилированием	439
2. Из нитрилов ацилированием или альдолизацией	441
3. Из карбонильных соединений и нитрила малоновой кислоты или эфиров циануксусной кислоты	443
В. Элиминирование	444
1. Из амидов	445

2. Из некоторых замещенных амидов (реакция Брауна) и некоторых оксидов (бекмановская перегруппировка второго рода)	448
3. Из альдегидов (или хинонов) и азотоводородной кислоты (реакция Шмидта) или из диазидов	449
4. Из альдегидов через оксиды, азиды и подобные соединения	451
5. Из карбоновых кислот и нитрилов (реакция обмена)	453
6. Из карбоновых кислот, сульфамидов и пятихлористого фосфора (реакция обмена)	454
7. Из хлорангидридов и трихлорфосфазосульфониларенов	454
8. Из α -галогеннитроалканов или N-галогенамидов и фосфинов	455
Г. Реакции присоединения	457
1. Из ненасыщенных соединений и цианистого водорода (или R_2AlCN)	457
2. Из карбонильных соединений и цианистого водорода	459
3. Из карбонильных соединений, цианистого водорода и аммиака (реакция Штреккера) или подобных соединений	460
4. Из азометринов и цианистого водорода (и подобные реакции)	462
5. Из O-гетероциклических соединений и цианистого водорода	464
6. Из соединений дициана	465
7. Из акрилонитрилов (цианэтилирование)	467
Д. Реакции замещения	470
1. Из арена и цианилирующего агента (включая реакцию Фриделя — Крафтса)	470
2. Из алифатических соединений и цианилирующих агентов	471
3. Из трифенилкарбинолов и циануксусной кислоты	473
Е. Окисление	473
1. Из аминов (дегидрирование)	473
2. Из первичных спиртов или альдегидов и аммиака	474
3. Из оксазолов	475
Глава 20. Нитросоединения	477
А. Электрофильные реакции	477
1. Из алифатических соединений (замещение)	477
2. Из ароматических соединений	480
3. Из олефинов (присоединение) и их аддуктов (элиминирование)	485
Б. Обменные реакции	490
1. Из галогенидов	490
2. Из нитросоединений и алкил- или арилиодонийгалогенидов	491
3. Из карбанионов и эфиров азотной кислоты	492
4. Из соединений диазония	494
В. Реакции конденсации	495
1. Из альдегидов, кетонов или оснований Шиффа	496
2. Из ненасыщенных карбонильных и подобных соединений (реакция Михаэля)	498
Г. Окисление	503
1. Из аминов	503
2. Из нитросоединений и нитрита серебра	504
3. Из оксидов	506
Д. Разнообразные реакции	508
1. Из диенов и нитроэтиленов (реакция Дильса — Альдера)	508
2. Из полинитроароматических соединений и диазометана	508
3. Из нитрозамещенных карбоновых кислот (декарбоксилирование)	509
Предметный указатель	511